

**Über die B-Zellenfunktion
bei chronischer Pankreatitis**

Wolfgang Grabner

1973 # 328

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Über die B-Zellenfunktion bei chronischer Pankreatitis

Der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
als Habilitationsschrift

vorgelegt

von

Wolfgang Grabner



Tag der Habilitation: 23. 8. 1973

INHALT

	<u>Seite</u>
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Klinisches Material und Methoden</u>	3
2.1 Klinisches Material	3
2.2 Methoden zur Stimulation der Langerhans' schen B-Zellen	3
2.21 Intravenöse Glukosebelastung	4
2.22 Intravenöser Tolbutamidtest	5
2.23 Orale Glukosebelastung	7
2.24 Kontinuierliche Langzeitinfusion mit intragastral und intravenös applizierter Glukose	8
2.25 Kombinierte B-Zellenstimulation mit Glukose, Glukagon und Tolbutamid	8
2.3 Insulinbestimmungen	10
2.4 Blutzuckerbestimmungen	16
2.5 Diagnostische Parameter zur Beurteilung der B-Zellenfunktion	17
2.51 Insulinogener Index	17
2.52 Perley-Index	18
2.53 Maximale Insulindifferenzen	19
2.6 Statistische Methoden	19

	<u>Seite</u>
3. <u>Ergebnisse</u>	20
3.1 Intravenöse Glukosebelastung bei Stoff- wechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis	20
3.11 Verhalten des Seruminsulins	20
3.12 Verhalten des Blutzuckers	22
3.13 Glukoseassimilationskoeffizienten	22
3.2 Intravenöser Tolbutamidtest bei Stoff- wechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis	22
3.21 Verhalten des Seruminsulins	24
3.22 Verhalten des Blutzuckers	24
3.3 Orale Glukosebelastung bei Stoffwechsel- gesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis	26
3.31 Verhalten des Seruminsulins	26
3.32 Verhalten des Blutzuckers	28
3.33 Vergleich intravenöser und oraler Glukose- belastungen bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis	29
3.5 Kontinuierliche Langzeitinfusionen mit intragastral und intravenös applizierter Glukose bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis	33
3.51 Verhalten des Seruminsulins	33
3.52 Verhalten des Blutzuckers	35

	<u>Seite</u>
3.6 Kombinierte B-Zellenstimulation mit Glukose, Glukagon und Tolbutamid	36
3.61 Verhalten des Seruminsulins	36
3.62 Verhalten des Blutzuckers	38
3.7 Diagnostische Kriterien zur Beurteilung der B-Zellenfunktion bei Stoffwechsel- gesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis	38
3.71 Insulinogener Index nach Seltzer	39
3.72 Index nach Perley und Kipnis	39
3.73 Maximale Insulindifferenzen	42
4. <u>Diskussion</u>	44
4.1 Intravenöse Glukosebelastung bei Stoff- wechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis	44
4.11 Verhalten des Seruminsulins	44
4.12 Beziehungen zwischen Seruminsulinkonzen- trationen und Glukoseelimination	46
4.2 Intravenöser Tolbutamidtest bei Stoff- wechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis	48
4.21 Verhalten des Seruminsulins	48
4.22 Verhalten der Blutzuckerkonzentrationen	50
4.3 Orale Glukosebelastung bei Stoffwechsel- gesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis	51

	<u>Seite</u>
4.31 Verhalten des Seruminsulins	51
4.32 Verhalten der Blutzuckerkonzentrationen	54
4.4 Vergleich intravenöser und oraler Glukose- belastungen	54
4.5 Kombinierte B-Zellenstimulation bei Stoff- wechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis	57
4.51 Verhalten des Seruminsulins	57
4.52 Verhalten des Blutzuckers	59
4.6 Diagnostische Kriterien für die B-Zellen- insuffizienz bei chronischen Pankreatitiden	60
5. <u>Zusammenfassung</u>	63
6. <u>Literatur</u>	67
7. <u>Tabellenanhang</u>	89

1. Einleitung

Das Studium der chronischen Pankreatitis galt während der letzten Jahre vornehmlich dem exogenen Anteil der Bauchspeicheldrüse (2, 8, 9, 10, 11, 23, 24, 27, 31, 32, 39, 41, 45, 54, 55, 56, 82, 85, 89, 94, 106, 107, 108, 111, 112, 113). Hierbei konnten bedeutende Fortschritte erzielt werden (22, 23, 30, 81, 105, 106). Viel zu wenig Beachtung fand dagegen das Inselorgan, dessen Funktion unter den Bedingungen des fortschreitenden Parenchymunterganges noch nicht systematisch untersucht wurde. Seitdem jedoch radioimmunologische Methoden für die Bestimmung des Seruminsulins zur Verfügung stehen (86, 130), ist die Beurteilung der B-Zellenfunktion bei chronischen Entzündungen des Pankreas interessant geworden.

Wie die akuten, so gehen auch die chronischen Pankreatitiden nicht selten mit Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels einher (6, 13, 47, 53, 61, 70, 85, 89, 108), ohne daß familiäre Diabetesbelastungen nachweisbar sind (47, 48). Die Angaben über die Häufigkeit des Pankreatitis-Diabetes schwanken in der Literatur zwischen 2, 4 und 50 % (108). Mit Hilfe von Belastungsproben lassen sich Glukosetoleranzstörungen sogar in mehr als 50 % nachweisen (108). Ursache der diabetischen Stoffwechselanomalien ist zumeist ein Mißverhältnis zwischen der Höhe des Blutzucker- und der Höhe des Insulinspiegels.

Bereits vorliegende Messungen über das Verhalten des Seruminsulins bei chronischer Pankreatitis führten aufgrund unterschiedlicher Untersuchungstechniken und kleiner Patientenkollektive zu nicht einheitlichen Ergebnissen (6, 61, 67, 70, 93). Deshalb sollte an einer größeren Anzahl von Patienten unter Anwendung verschiedener Methoden zur Stimulation der Langerhans' schen B-Zellen geprüft werden, ob und in welchem Umfang den Anomalien des Kohlenhydratstoffwechsels bei chronischen Pankreatitiden Störungen der Insulinsekretion zugrunde liegen.

Darüber hinaus sollte durch den Vergleich der einzelnen Provokationsverfahren festgestellt werden, welche der angewandten Techniken für die Beurteilung der B-Zellenfunktion am besten geeignet ist.

2. Klinisches Material und Methoden

2.1 Klinisches Material

Die Funktionsprüfungen der Langerhans' schen B-Zellen erfolgten an insgesamt 99 stationär aufgenommenen Patienten mit chronischer Pankreatitis. Zur Sicherung der Diagnose dienten die in den Tabellen 1 A und 2 A (Anhang) angegebenen Kriterien, die bei allen Probanden zumeist in der Mehrzahl nachweisbar waren. In die Studie nicht einbezogen wurden Patienten mit insulinbedürftigem Diabetes mellitus, um unkontrollierte Einflüsse von Insulinantagonisten oder exogenem Insulin auf die im Serum gemessenen Konzentrationen auszuschalten.

75 freiwillige, stoffwechselgesunde Erwachsene stellten sich als Kontrollen für die verschiedenen Untersuchungen zur Verfügung.

Bei einem Teil der Patienten und Kontrollpersonen wurde nur eine Funktionsprüfung durchgeführt, die Mehrzahl der Probanden nahm an zwei oder drei Untersuchungen teil. Zusammensetzung und Merkmale der einzelnen Versuchsgruppen sind bei dem jeweiligen Stimulationsverfahren angegeben.

2.2 Methoden zur Stimulation der Langerhans' schen B-Zellen

Die Stimulierbarkeit der Langerhans' schen B-Zellen wurde sowohl mit den klassischen Methoden, die zur Prüfung der Glukosetoleranz dienen (25, 40, 71, 114), als auch mit modifizierten Techniken untersucht (46, 109), um möglichst detaillierte Aussagen über das Verhalten der Insulinsekretion bei chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse zu gewinnen.

2.21 Intravenöse Glukosebelastung

Diese Untersuchung erfolgte mit dem Ziel, die Stimulierbarkeit der B-Zellen durch den physiologisch wichtigen Glukosereiz zu prüfen. Der Einfluß gastrointestinaler Faktoren bleibt bei dieser Methode unberücksichtigt.

Das Patientenkollektiv bestand aus 33 Probanden (Durchschnittsalter 37 Jahre, mittleres Körpergewicht 62,0 kg, mittlere Körpergröße 1,71 m), die Kontrollgruppe aus 20 Stoffwechselgesunden (Durchschnittsalter 36 Jahre, mittleres Körpergewicht 73,0 kg, mittlere Körpergröße 1,73 m).

Alle Stimulationen fanden nach 12-stündiger Nahrungskarenz und nächtlichem Schlaf statt. Den liegenden Versuchsteilnehmern wurde 1 ml einer 50%igen Glukoselösung pro kg Körpergewicht (0,5 g/kg) innerhalb von 3 Minuten in die Cubitalvene injiziert. Zur Vermeidung von Thrombophlebitiden und zum Offenhalten der punktierten Gefäße erhielten die Probanden sofort anschließend 100 ml einer 0,9%igen NaCl-Lösung, die während der Versuchsdauer von 64 Minuten infundiert wurden. Je 5 ml Venenblut zur Bestimmung der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen wurden nüchtern sowie 4, 14, 24, 34, 44, 54 und 64 Minuten nach der Glukoseapplikation abgenommen.

Mit Hilfe des Glukoseassimilationskoeffizienten (k_G) wurde der Abfall des Blutzuckers in Prozenten pro Minute bestimmt. Hierzu mußten die Blutzuckerkonzentrationen semilogarithmisch gegen die Zeit (linear) aufgetragen werden. Aus den erhaltenen Punkten wurde eine Gerade konstruiert, um die Halbwertszeit der applizierten Glukose zu ermitteln.

Etwa von der 14. bis zur 64. Minute folgt die Glukoseelimination der Gleichung

$$C_{(t)} = C_{(o)} \cdot e^{-kt}$$

Dabei bedeuten $C_{(t)}$ die Glukosekonzentration zu einem beliebigen Zeitpunkt, $C_{(o)}$ die Glukosekonzentration zu Beginn des Meßzeitraumes. Setzt man statt der variablen Zeit t die Halbwertszeit der Glukose T , so berechnet sich der Glukoseassimilationskoeffizient k_G aus der Gleichung

$$k_G = \frac{\ln 2}{T} \cdot 100$$

Für die Auswertung der k_G -Werte galten folgende Kriterien:

$$\begin{aligned} k_G &= < 1,0 && \longrightarrow \text{pathologisch} \\ k_G &= 1,0 - 1,2 && \longrightarrow \text{fraglich pathologisch} \\ k_G &= > 1,2 && \longrightarrow \text{normal} \end{aligned}$$

2.22 Intravenöser Tolbutamidtest

Mit diesem Test sollte die Stimulierbarkeit der B-Zellen ohne Glukose- und Enterohormonstimulus untersucht werden. Es ist bekannt, daß Tolbutamid einen anderen Angriffspunkt an der B-Zelle hat als Glukose (4, 5, 59, 76, 118).

Die Versuche wurden bei 22 Patienten mit chronischer Pankreatitis (Durchschnittsalter 34, 1 Jahre, mittleres Körpergewicht 64, 6 kg, mittlere Körpergröße 1, 73 m) und 17 Stoffwechselgesunden (Durchschnittsalter 31, 1 Jahre, mittleres Körpergewicht 68, 8 kg, mittlere Körpergröße 1, 71 m) nach 12-stündiger Nahrungskarenz durchgeführt.

Es wurden 20 ml einer 5%igen Tolbutamidlösung innerhalb von 3 Minuten intravenös injiziert. Abnahmen von je 5 ml Venenblut für die Insulin- und Blutzuckerbestimmungen erfolgten nüchtern sowie 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50 und 60 Minuten nach Tolbutamidgabe.

Als Kriterien für diabetische Stoffwechselstörungen galten der prozentuale Blutzuckerabfall 20 und 30 Minuten nach Testbeginn sowie der Trennwert (T3) nach Lange und Knick (71).

Bei Gesunden fällt der Glukosespiegel in 20 Minuten auf mindestens 80 % des Ausgangswertes ab, nach 30 Minuten soll der Glukosespiegel nur 77 % der Basalkonzentration betragen. Glukosetoleranzstörungen wurden dann angenommen, wenn der Blutzuckerabfall nach 20 Minuten weniger als 20 % und nach 30 Minuten weniger als 23 % ausmachte.

Das sogenannte Trennmaß nach Lange und Knick wurde graphisch auf semilogarithmischem Papier ermittelt. Hierbei müssen die Blutzuckerkonzentrationen entsprechend der halblogarithmischen Wiedergabe auf der Ordinate, die Zeitwerte auf der linearen Abszisse eingetragen werden. Nüchtern- und 60-Minutenwert sind durch eine Hilfslinie zu verbinden. Danach werden die senkrechten Differenzen zwischen Blutzuckerkurven und Hilfslinie in cm bei 10, 20, 30, 40 und 50 Minuten ausgemessen. Differenzen von Blutzuckerwerten unterhalb der Verbindungslinie erhalten ein negatives, oberhalb der Verbindungslinie ein positives Vorzeichen. T3 als Trennwert ist die Summe der genannten Differenzen. Als Grenze zwischen normaler und diabetischer Stoffwechsel-lage gilt $T3 = - 1,5 \text{ cm}$. Stärker negative Werte sind kennzeichnend für Stoffwechselgesunde, Werte, die darüber oder sogar im Positiven liegen, typisch für Patienten mit diabetischen Stoffwechselstörungen (71).

2.23 Orale Glukosebelastung

Mit Hilfe der oralen Belastungsprobe wurde die Stimulierbarkeit der B-Zellen unter dem gleichzeitigen Einfluß von Glukose und gastrointestinalen Hormonen geprüft.

An den Untersuchungen nahmen 40 Patienten mit chronischer Pankreatitis (Durchschnittsalter 36,4 Jahre, mittleres Körpergewicht 61,7 kg, mittlere Körpergröße 1,71 m) sowie 20 Stoffwechselgesunde (Durchschnittsalter 33 Jahre, mittleres Körpergewicht 72,5 kg, mittlere Körpergröße 1,74 m) teil.

Die Probanden erhielten im Anschluß an eine 12-stündige Nahrungskarenz 100 g Glukose in 400 ml Kamillentee innerhalb von 5 Minuten zu trinken. Je 5 ml Venenblut zur Bestimmung der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen wurden nüchtern sowie 60, 120 und 180 Minuten nach Verabreichung der Glukose entnommen.

Die Beurteilung der Glukosetoleranz erfolgte nach den für Venenblut üblichen Kriterien. Danach dürfen Nüchtern- und 180-Minutenwert nicht höher als 110 mg% sein, die 60-Minutenwerte nicht mehr als 160 mg%, die 120 Minutenwerte nicht mehr als 110 mg% betragen. Das Vorliegen diabetischer Stoffwechselanomalien gilt als gesichert, wenn der Nüchtern- und 180-Minutenwert über 110 mg%, der 60-Minutenwert über 180 mg% und der 120-Minutenwert über 130 mg% liegt. Fraglich pathologisch sind 1-Stundenkonzentrationen zwischen 160 mg% und 180 mg% sowie 2-Stundenkonzentrationen zwischen 110 mg% und 130 mg%.

2. 24 Kontinuierliche Langzeitinfusion mit intragastral
und intravenös applizierter Glukose

Mit den Langzeitinfusionen wurde ein konstantes Glukoseangebot während des Zeitraumes von 6 Stunden aufrecht erhalten. Die unterschiedlichen Applikationsformen waren geeignet, die betazytotrope Wirkung von Glukose allein und den kombinierten B-Zelleneffekt von Glukose und gastrointestinalen Faktoren zu vergleichen.

Die Untersuchungen erfolgten an 10 Patienten mit chronischer Pankreatitis (Durchschnittsalter 34,2 Jahre, mittleres Körpergewicht 67,8 kg, mittlere Körpergröße 1,75 m) und 8 gesunden Kontrollpersonen (Durchschnittsalter 31,1 Jahre, mittleres Körpergewicht 77,2 kg, mittlere Körpergröße 1,76 m). Alle Probanden nahmen an je einer intragastralen und intravenösen Langzeitstimulation teil. Zwischen beiden Untersuchungen lag ein Intervall von 3 bis 6 Tagen. Die Versuche fanden nach 12-stündiger Nahrungskarenz im Liegen statt. Die Probanden erhielten mittels eines Braun-Infusomaten 0,75 g Glukose/kg, Std., die entweder intravenös oder über eine Magensonde intragastral infundiert wurden. Abnahmen von je 5 ml Venenblut erfolgten nüchtern sowie 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240 und 360 Minuten nach Infusionsbeginn. Gemessen wurden die Insulin- und Glukosekonzentrationen.

2. 25 Kombinierte B-Zellenstimulation mit Glukose, Glukagon
und Tolbutamid

Dieses bereits in früheren Untersuchungen von uns erprobte Verfahren gestattet gut reproduzierbare Aussagen über die Insulinreserven des Inselapparates. Da die **stimulierenden Substanzen** Glukose, Glukagon und Tolbutamid

unterschiedliche Angriffspunkte an der B-Zelle haben, wird ihr betazytotroper Effekt bei kombinierter Anwendung erheblich verstärkt (109).

Bei 61 Patienten mit chronischer Pankreatitis (Durchschnittsalter 35,7 Jahre, mittleres Körpergewicht 61,3 kg, mittlere Körpergröße 1,71 m) und 20 Gesunden (Durchschnittsalter 32 Jahre, mittleres Körpergewicht 71,8 kg, mittlere Körpergröße 1,74 m) wurde die sekretorische Kapazität der B-Zellen bestimmt. An insgesamt 74 Patienten mit chronischer Pankreatitis (Durchschnittsalter 39 Jahre, mittleres Körpergewicht 63,0 kg, mittlere Körpergröße 1,70 m) wurde die Stimulationsmethode auf ihre diagnostische Brauchbarkeit untersucht. Als Kontrollgruppe dienten auch hier 20 stoffwechselgesunde Probanden (Durchschnittsalter 31,8 Jahre, mittleres Körpergewicht 72,0 kg, mittlere Körpergröße 1,73 m).

Die ursprünglich von Ryan angegebene Stimulationstechnik wurde für die vorliegenden Zwecke in folgender Weise modifiziert (46):

Die nüchternen Probanden erhielten nach Abnahme von 5 ml Venenblut 100 g Glukose in 400 ml Kamillentee innerhalb von 5 Minuten zu trinken. 30 Minuten nach der Nüchternblutentnahme wurden weitere 5 ml Venenblut abgenommen und sofort anschließend rasch nacheinander 1 mg Glukagon und 0,5 g Tolbutamid intravenös injiziert. Weitere Blutentnahmen erfolgten 1, 5, 10, 20 und 30 Minuten nach der kombinierten Injektion.

Da die beschriebene Methode der Bestimmung des Insulinsekretionsvermögens diene und diagnostisch ausgewertet wurde, war eine Präzisionskontrolle erforderlich. Zu diesem

Zwecke wurde ein stoffwechselgesunder Proband (D. S., m., 36 J., 74 kg, 1,80 m) zehnmal an verschiedenen Tagen stimuliert. Die zu den jeweiligen Zeitpunkten des Versuches gemessenen Insulin- (Mittelwerte aus Doppelbestimmungen) und Blutzuckerwerte (Mittelwerte aus Doppelbestimmungen) wurden der Präzisionsprüfung zugrunde gelegt. Als Präzisionsmaß ergaben sich für das immunologisch meßbare Insulin und die simultan bestimmte Glukose folgende Variationskoeffizienten (VK):

	IMI-VK (%)	Glukose-VK (%)
Nüchtern	26	3,66
30 Min. nach oraler Glukosegabe	7,4	5,36
1 Min.	5,05	4,53
5 Min. nach Injektion von	2,18	3,97
10 Min. Tolbutamid	4,2	4,47
20 Min. und	6,7	6,34
30 Min. Glukagon	1,6	11,85

2.3 Insulinbestimmungen

Die Insulinkonzentrationen wurden radioimmunologisch bestimmt (86,131). Dem Verfahren liegt das Prinzip der Isotopenverdünnung zugrunde. Hierbei wird die Bindung von Jod-125-markiertem Insulin an den Hormonantikörper (Anti-Schweineinsulinserum vom Meerschweinchen)

durch das zu bestimmende unmarkierte Insulin kompetitiv und quantitativ gehemmt; d.h. bei steigenden Konzentrationen von unmarkiertem Hormon nimmt der Anteil der antikörpergebundenen Radioaktivität ab, da das unmarkierte Hormon das markierte aus seiner Bindung an den Antikörper verdrängt.

Zur Herstellung einer Eichkurve werden dem Ansatz verschiedene bekannte Insulinmengen als Standard zugesetzt. Nach entsprechender Inkubationszeit wird das an Antikörper gebundene Jod-125-Insulin (G) von dem freien Jod-125-Insulin (F) mit Hilfe des Anionenaustauschers Amberlite getrennt. Die Radioaktivität des Jod-125-Insulin-Antikörperkomplexes zeigt dann eine den verschiedenen Konzentrationen des als Standard zugesetzten unmarkierten Insulins entsprechende Abnahme der Bindung von markiertem Hormon. Setzt man anstelle der Hormonstandardlösungen Serum ein, so wird das darin enthaltene Insulin je nach Konzentration Jod-125-Insulin aus seiner Antikörperbindung verdrängen. Mit Hilfe der Eichkurve läßt sich dann das Ausmaß der Verdrängung einer bestimmten Insulinkonzentration zuordnen.

Die Berechnung der gesuchten Insulinkonzentration in $\mu\text{E/ml}$ erfolgt nach der Formel:

$$\frac{G_x}{F_x} = \frac{C_x - B_x}{A - C_x}$$

Hierbei bedeuten:

G_x = an Antikörper gebundenes Insulin-125J

F_x = an Amberlite adsorbiertes Insulin-125J

C_x = Zählrate von 1 ml Analyse nach der Adsorption

B_x = Zählrate von 1 ml der Analysenkontrolle nach Adsorption

A = Zählrate von 1 ml der Gesamt-125J-Aktivität

Da für radioimmunologische Insulinbestimmungen in der nach Yalow und Berson modifizierten Technik noch keine Publikationen über die Zuverlässigkeitskriterien vorliegen, mußten vor der Anwendung dieser Methode Präzision, Richtigkeit, Empfindlichkeit und Spezifität geprüft werden (16, 17, 49).

Präzision

Die Präzisionsprüfung wurde für verschiedene Konzentrationsbereiche durchgeführt: $13 \pm 4,45 \mu\text{E/ml}$; $53 \pm 7,65 \mu\text{E/ml}$ und $100 \pm 13 \mu\text{E/ml}$. Je 20 Einzelmessungen dienten der Präzisionskontrolle in der Reihe, je 12 Doppelbestimmungen, die im Laufe eines Jahres mit jeweils neu gelieferten Testbestecken erfolgten, der Präzisionsprüfung von Tag zu Tag.

In Tab. 1 sind die Variationskoeffizienten für die einzelnen Konzentrationsbereiche angegeben.

Tab. 1

Präzisionsprüfung radioimmunologischer Insulinbestimmungen

Konzentrationsbereich ($\bar{x} \pm 2s$)	Präzision	
	in der Reihe	von Tag zu Tag
$13 \pm 4,45 \mu\text{E/ml}$	VK = 14,1 %	VK = 34,4 %
$55 \pm 7,65 \mu\text{E/ml}$	VK = 8,54 %	VK = 14,3 %
$100 \pm 13,9 \mu\text{E/ml}$	VK = 7,04 %	VK = 13,9 %

Richtigkeit

Die Richtigkeit der Methode, die bei Hormonanalysen von großer Bedeutung ist, wurde anhand von Zusatzversuchen ermittelt. 3 Poolseren unterschiedlicher Ausgangskonzentrationen, die in Vorversuchen bestimmt wurden, dienten der Zugabe bekannter Insulinmengen. Als Maß für die Übereinstimmung zwischen Sollwert und gefundenem Wert (Istwert) wurden die Regressionsgeraden berechnet. Für die niedrigste Sollkonzentration von 13 $\mu\text{E/ml}$ ergab sich $y = 0,927 x$, für die mittlere Sollkonzentration von 47 $\mu\text{E/ml}$ $y = 0,972 x$ und für die höchste Ausgangskonzentration von 99 $\mu\text{E/ml}$ $y = 0,994 x$. Die Einzelresultate der Richtigkeitsprüfung sind in Tab. 2 enthalten.

Tab. 2

Richtigkeitsprüfung radioimmunologischer Insulinbestimmungen

Ausgangskonz. $\mu\text{E/ml}$	Zusatz $\mu\text{E/ml}$	Sollkonz. $\mu\text{E/ml}$	Istkonz. $\mu\text{E/ml}$	Differenz $\mu\text{E/ml}$	Wiederfindung %
13	0	13	13	0	-
13	5	18	15,5	2,5	86,2
13	7,5	20,5	19,5	1	95,2
13	10	23	23	0	100
13	15	28	25	3	89,3
13	20	33	30,5	2,5	92,5
47	0	47	47	0	-
47	5	52	51	1	98,1
47	7,5	54,5	55	0,5	99,1
47	10	57	57	0	100
47	15	62	57	5	92
47	20	67	65,5	1,5	97,8
99	0	99	99	0	-
99	5	104	106	2	101,9
99	7,5	106,5	105	1,5	98,6
99	10	109	107	2	98,2
99	15	114	114	0	100
99	20	119	119	0	100

Empfindlichkeit

Die Empfindlichkeit des Radioimmunoassays wurde anhand von Verdünnungsversuchen ermittelt. Die Ausgangskonzentration des benutzten Poolserums (Standardverdünnung 1 : 10) betrug 106 μ E/ml. Tab. 3 zeigt die Ergebnisse.

Tab. 3

Empfindlichkeitsprüfung radioimmunologischer Insulinbestimmungen

Ausgangskonz. μ E/ml	Verdünnung	Gefundene Konz. μ E/ml
106	1 : 10	106
53	1 : 20	50
26,5	1 : 40	24
13,25	1 : 80	12
10,6	1 : 100	10
6,5	1 : 160	7
5,4	1 : 200	6
3,25	1 : 320	4
2,7	1 : 400	3
1,5	1 : 640	2

Die untere Nachweisgrenze für das radioimmunologisch meßbare Insulin lag bei 2 μ E/ml. Für die gleichzeitig berechnete Regression ergab sich $y = 1,04 x$.

Spezifität

Die Spezifität wurde bei zwei Pankreatektomierten geprüft. Der trotz maximaler B-Zellenstimulation ausbleibende Insulinnachweis spricht für eine hohe Spezifität der Methode.

Eichkontrollen

Die mit dem Radioimmunbesteck Insulin (Farbwerke Hoechst) innerhalb von 1 1/2 Jahren gewonnenen Eichkurven sind in Abb. 1 anhand der errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt.

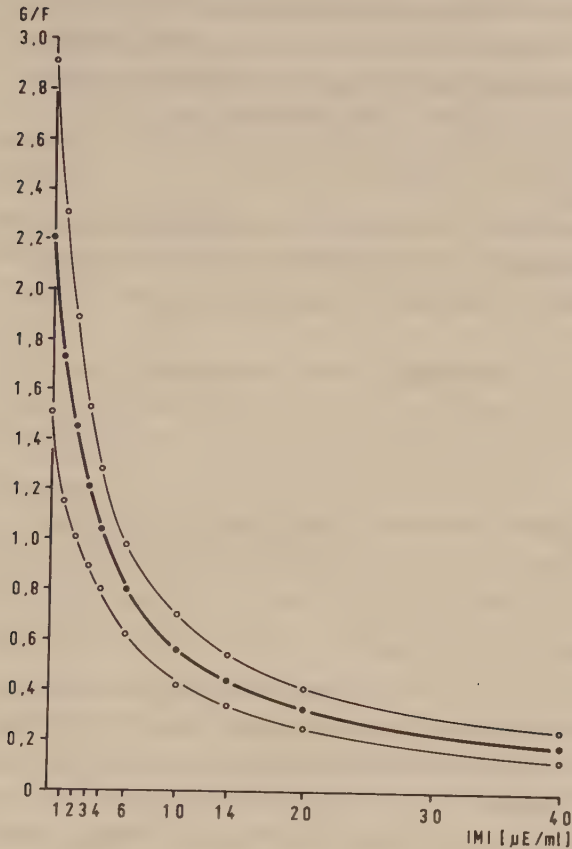


Abb. 1

Eichkurve zur Bestimmung des Seruminsulins (Mittelwertskurve ($\bar{x}$) mit Angabe der zweifachen Standardabweichung ($2s$) der G/F-Werte aus 26 Eichkurven verschiedener Radioimmunbestecke).

Ordinate: G/F-Quotienten (G = an Antikörper gebundenes Jod-125-Insulin; F = freies Jod-125-Insulin); Abszisse: Standardkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$).

Tab. 4 enthält die für alle Standardkonzentrationen ermittelten G/F-Werte sowie deren Variationskoeffizienten. Die eingesetzten Reagenzien stammten aus 26 verschiedenen Testpackungen. Die spezifischen Radioaktivitäten des Jod-125-Insulins lagen zwischen 13 und 19 μCi .

Tab. 4

Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s) und Variationskoeffizienten (VK) für die G/F-Quotienten aus 26 Eichkurven von verschiedenen Testpackungen (n=26).

G/F	Konzentrationen der Eichstandards ($\mu\text{E/ml}$)									
n = 26	0	1	2	3	4	6	10	14	20	40
$\bar{x}$	2,31	1,73	1,45	1,21	1,04	0,8	0,56	0,44	0,33	0,19
s	0,35	0,29	0,22	0,16	0,12	0,09	0,07	0,05	0,04	0,03
VK (%)	16,0	16,6	14,9	13,0	11,7	10,9	13,1	12,1	13,4	17,1

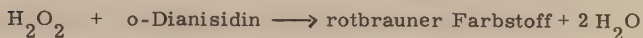
2.4 Blutzuckerbestimmungen

Die Glukosekonzentrationen wurden enzymatisch nach der GOD-POD-Methode bestimmt. Andere Zucker, die im Blut vorkommen können, werden hierbei nicht erfaßt. Der Methode liegt folgendes Prinzip zugrunde:

1. Durch das spezifische Enzym Glukose-Oxydase (GOD) wird Glukose zu Gluconolacton oxydiert, das in wässriger Lösung in Glukonsäure übergeht:



2. Das bei der Reaktion entstehende Wasserstoffperoxyd dehydriert in Gegenwart von Peroxydase (POD) o-Dianisidin unter Bildung eines rotbraunen Farbstoffs:



Die Intensität des Farbstoffs ist proportional der Glukosekonzentration und wird bei einer Wellenlänge zwischen 430 und 480 nm gemessen.

Die Berechnung der Glukosekonzentration erfolgt nach der Formel:

$$\frac{E_{\text{Probe}}}{E_{\text{Standard}}} \cdot 100 = \text{Glukosekonz. in mg\%}$$

E = Extinktion

Präzision

Für die Präzision in der Reihe (20 Einzelbestimmungen) wurde ein Variationskoeffizient von 3,2 %, für die Präzision von Tag zu Tag (30 Einzelbestimmungen an verschiedenen Tagen) ein solcher von 6,6 % ermittelt.

Richtigkeit

Die Richtigkeit der Methode kann als befriedigend bezeichnet werden, d.h. die gemessenen Blutzuckerkonzentrationen lagen innerhalb der Abweichungsbreite, die dem doppelten Wert des Variationskoeffizienten entsprach.

2.5 Diagnostische Parameter zur Beurteilung der B-Zellenfunktion

2.51 Insulinogener Index

Für die verschiedenen Zeitpunkte einiger Stimulationsversuche wurde der insulinogene Index nach Seltzer bestimmt (115). Hierbei handelt es sich um ein Korrelationsmaß zwischen Insulin-

sekretion und Blutzuckerverhalten. So läßt sich feststellen, ob die Freisetzung von Insulin der jeweiligen Glukosekonzentration entspricht. Die Berechnung erfolgt in Form eines Quotienten, der sich aus den Differenzen der Insulin- und Blutzuckerwerte zu ihren Basalkonzentrationen ergibt.

Der Index ist definiert als

$$\frac{\text{IMI}_{t_x} - \text{IMI}_{t_o}}{\text{Glukose}_{t_x} - \text{Glukose}_{t_o}} = \frac{\Delta \text{IMI}}{\Delta \text{Glukose}} \quad \left(\frac{\mu\text{E}/\text{ml}}{\text{mg}\%} \right)$$

IMI = immunologisch meßbares Insulin

t_x = gewählter Versuchszeitpunkt nach erfolgter Stimulation

t_o = Zeitpunkt des Versuchsbeginns

2.52 Perley-Index

Normalerweise ergibt sich nach jeder B-Zellenstimulation ein bestimmtes Verhältnis zwischen den erreichten Insulin- und Blutzuckerspiegeln. Mit dem Perley-Index kann nun festgestellt werden, ob ein Mißverhältnis zwischen den beiden simultan gemessenen Parametern besteht (92). Im Gegensatz zum Seltzer-Index bleiben die Basalkonzentrationen bei der Berechnung unberücksichtigt. Der Wert ergibt sich aus den jeweiligen Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen, die zu den verschiedenen Zeitpunkten einer B-Zellenstimulation gemessen werden. Die Berechnung erfolgt in Form des Quotienten

$$\frac{\text{IMI } (\mu\text{E}/\text{ml})_{t_x}}{\text{Glukose } (\text{mg}\%)_{t_x}}$$

t_x = gewählter Versuchszeitpunkt

2.53 Maximale Insulindifferenzen

Für die kombinierten B-Zellenstimulationen mit Glukose, Glukagon und Tolbutamid wurden die maximalen Insulindifferenzen zwischen Ausgangswert und dem im Verlauf des Testes erreichten Maximalwert bestimmt. Dieser Parameter erwies sich für diagnostische Zwecke als besonders gut brauchbar.

2.6 Statistische Methoden

Alle mit den verschiedenen Stimulationsmethoden ermittelten Resultate wurden statistisch ausgewertet. Zunächst wurde mit dem Kolmogoroff-Smirnow-Test geprüft, ob die verschiedenen Stichproben einer normalverteilten Population entsprachen (42, 110, 117). Die nicht normalverteilten Beobachtungsreihen wurden einer weiteren Untersuchung der Verteilungsform unterzogen. Es ergab sich, daß bei diesen Reihen eine linksschiefe Verteilung vorlag. Deshalb wurde hier der Median (M) mit seinem 95%-Konfidenzbereich nach der Methode von Thompson ermittelt (18). Mußten Stichproben mit verschiedenen Verteilungen (normalverteilt und linksschief) verglichen werden, wurde der Test nach Kolmogoroff-Smirnow zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben durchgeführt (18). Mußten Versuchsreihen mit zwei gleichen (linksschiefen) Verteilungen miteinander verglichen werden, kam der U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon zur Anwendung (18, 42, 110, 127).

3. Ergebnisse

3.1 Intravenöse Glukosebelastung bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Die nach intravenöser Glukosebelastung bei Stoffwechselgesunden (n=20) und Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=33) gemessenen Insulin (IMI)- und Blutzuckerkonzentrationen gehen aus Abb. 2 hervor. In den Tabellen 3 A, 4 A und 5 A (Anhang) sind die Ergebnisse des statistischen Vergleichs wiedergegeben.

3.11 Verhalten des Seruminsulins

Die intravenöse Applikation von Glukose bewirkte bei den Kontrollpersonen einen Anstieg des Seruminsulins von durchschnittlich 5 μ E/ml auf 76 μ E/ml, bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis von 3 μ E/ml auf nur 27 μ E/ml. Im Gegensatz zu den Basalwerten wiesen die nach 4 Minuten gemessenen Spitzenkonzentrationen hochsignifikante Unterschiede auf ($p \ll 0,001$ - Abb. 2, Tab. 3 A). Die weitere Sekretionsdynamik war bei den Gesunden durch einen allmählichen Wiederabfall des Seruminsulinspiegels gekennzeichnet.

Der niedrigen Gipfelkonzentration des Patientenkollektivs folgte dagegen ein unregelmäßiger, langsamer und nur geringer Abfall des immunologisch meßbaren Insulins. Von der 4. bis zur 24. Minute des Versuches lagen die Insulinwerte der Kontrollen deutlich über denen der Kranken ($p \ll 0,001$ - Abb. 2, Tab. 3 A). Dagegen ließen sich von der 34. bis zur 64. Minute der Untersuchung keine signifikanten Unterschiede der Seruminsulinkonzentrationen nachweisen ($p > 0,05$ - Abb. 2, Tab. 3 A).

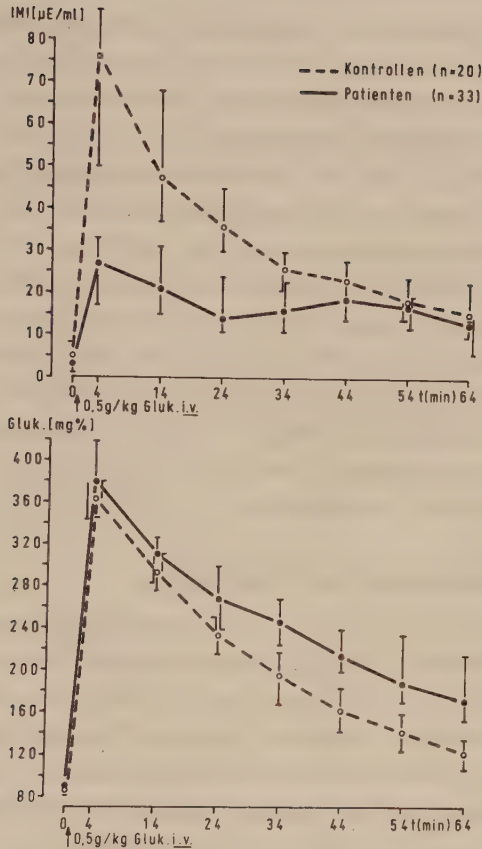


Abb. 2

Oben: Seruminulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E}/\text{ml}$) bei Gesunden ($n=20$) und Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n=33$) nach intravenöser B-Zellenstimulation mit $0,5 \text{ g}/\text{kg}$ Glukose. Dargestellt sind die Mediane (M) und deren 95 %-Konfidenzbereich.

Unten: Simultan gemessene Glukosekonzentrationen ($\text{mg}\%$): Mittelwerte ($\bar{x}$) und 95 %-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte ($\bar{s}$) bei den Gesunden; Mediane (M) und deren 95 %-Konfidenzbereich bei den Patienten.

3.12 Verhalten des Blutzuckers

Der statistische Vergleich der Ausgangskonzentrationen, die bei den Gesunden im Mittel 86,5 mg% und bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis 90 mg% betrugen, ergab keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$ - Abb. 2, Tab. 4 A).

4 Minuten nach der intravenösen Glukoseapplikation wurden die maximalen Blutzuckerspiegel erreicht. Sie lagen in beiden Gruppen bei 400 mg%. Der nur geringe Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$ - Abb. 2, Tab. 4 A).

Im absteigenden Teil der Blutzuckerkurven fanden sich dagegen deutliche Abweichungen. Während die Blutzuckerwerte beider Kollektive bis zur 24. Minute noch gleichmäßig abfielen ($p > 0,05$ - Abb. 2, Tab. 4 A), zeigte sich in der zweiten Versuchshälfte eine bei den Patienten deutlich verzögerte Glukoseelimination (Abb. 2, Tab. 4).

3.13 Glukoseassimilationskoeffizienten

Die Geschwindigkeit der peripheren Glukoseverwertung wurde anhand der Glukoseassimilationskoeffizienten (k_G -Werte) bestimmt. Alle k_G -Werte des Kontrollkollektivs lagen im normalen Bereich zwischen 1,2 und 2,2. Demgegenüber wiesen die Patientenwerte erhebliche Unterschiede auf. In 15 von 33 Fällen war der Glukoseassimilationskoeffizient pathologisch ($< 1,0$), in 6 Fällen fraglich pathologisch (1,0 - 1,2) und in 12 Fällen normal (1,2 - 2,2). Tabelle 5 A (Anhang) enthält eine Zusammenstellung der Ergebnisse.

3.2 Intravenöser Tolbutamidtest bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Abbildung 3 zeigt die bei Gesunden ($n=17$) und Patienten ($n=22$) gefundene Sekretionsdynamik des Seruminsulins sowie den gleichzeitig bestimmten Blutzuckerverlauf. In den Tabellen

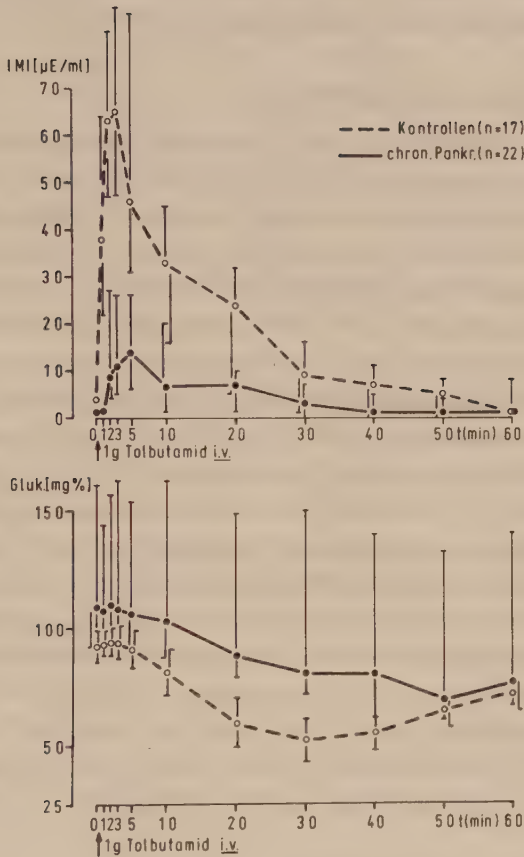


Abb. 3

Oben:

Seruminsulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) bei Gesunden ($n=17$) und Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n=22$) nach intravenöser B-Zellenstimulation mit 1 g Tolbutamid. Dargestellt sind die Mediane (M) und deren 95 %-Konfidenzbereich.

Unten:

Simultan gemessene Glukosekonzentrationen (mg%): Mittelwerte ($\bar{x}$) und 95 %-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte ($\bar{s}$) bei den Gesunden; Mediane (M) und deren 95 %-Konfidenzbereich bei den Patienten.

6 A, 7 A und 8 A sind die Resultate der statistischen Untersuchungen zusammenfassend dargestellt.

3.21 Verhalten des Seruminsulins

Die Ausgangswerte der beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant ($0,025 > p > 0,02$ - Abb. 3, Tab. 6 A). Nach der intravenösen Applikation von 1 g Tolbutamid kam es bei den Stoffwechselgesunden zu einer prompten Insulinausschüttung, die bereits nach 3 Minuten mit einer mittleren Konzentration von $65 \mu\text{E/ml}$ ihr Maximum erreichte. Die Patienten reagierten auf den betazytotropen Stimulus mit der geringen Insulinfreisetzung von nur $15 \mu\text{E/ml}$. Wie die statistischen Berechnungen ergaben, unterschieden sich die beiden Gipfelwerte hochsignifikant ($p < 0,001$ - Abb. 3, Tab. 6 A). Darüber hinaus trat das Kurvenmaximum bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis verspätet, d.h. erst 5 Minuten nach der Tolbutamidinjektion auf (Abb. 3). 10 und 20 Minuten nach dem Sulfonylharnstoffreiz lagen die Insulinkonzentrationen der Kontrollgruppe noch weit über denen der Kranken ($p < 0,001$ nach 10 Minuten, $0,005 > p > 0,001$ nach 20 Minuten - Abb. 3, Tab. 4 A). Für die 30-, 40-, 50- und 60-Minuten-Werte ließen sich dagegen keine signifikanten Unterschiede nachweisen (Abb. 3, Tab. 6 A).

3.22 Verhalten des Blutzuckers

Der statistische Vergleich der Basalwerte ergab keinen Gruppenunterschied ($p > 0,05$ - Abb. 3, Tab. 7 A). Im Verlauf der Blutzuckerkurven dagegen fanden sich charakteristische Abweichungen. Bei den Gesunden fielen die Glukosekonzentrationen rascher ab als bei den Kranken (Abb. 3).

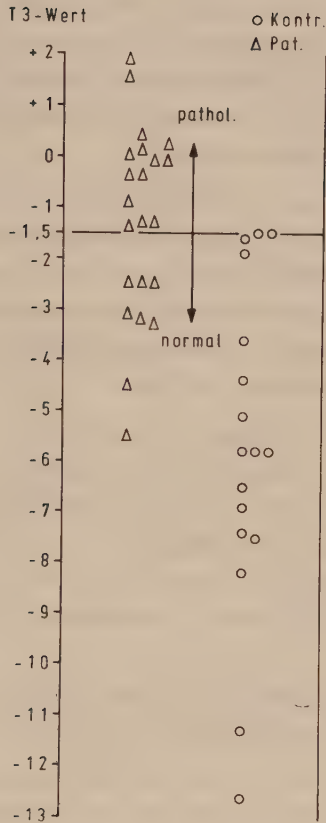


Abb. 4

Prüfung der Glukosetoleranz anhand der Trennwerte (T_3) nach Lange und Knick bei Stoffwechselgesunden ($n=17$) und Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n=22$).

Am deutlichsten unterschieden sich die Blutzuckerspiegel der beiden Kollektive 20 und 30 Minuten nach Tolbutamidgabe ($p < 0,001$ - Abb. 3, Tab. 7 A). Während der Glukosespiegel bei den Kontrollpersonen bereits nach 30 Minuten wieder anstieg, zeichnete sich der Glykämieverlauf der Patienten durch einen deutlich verzögerten Abfall bis zum Ende des Versuches aus (Abb. 3).

Berücksichtigt man die Einzelresultate des prozentualen Blutzuckerabfalls, so war der 20-Minuten-Wert bei 17 von 22, der 30-Minuten-Wert bei 16 von 22 Patienten pathologisch. Alle Probanden der Kontrollgruppe erfüllten die Kriterien der normalen Blutzuckersenkung nach Tolbutamidstimulation (Tab. 8 A).

Der Trennwert (T3) nach Lange und Knick wies bei 14 von 22 Patienten mit chronischer Pankreatitis auf eine gestörte Glukosetoleranz hin. Bei 8 Probanden lag das Trennmaß wie bei den Kontrollpersonen im Bereich der Norm. In Abb. 4 sind die Ergebnisse von Gesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis dargestellt.

3.3 Orale Glukosebelastung bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Die Ergebnisse der B-Zellenstimulation nach oraler Glukosebelastung sind der Abbildung 5 sowie den Tabellen 9 A, 10 A und 11 A zu entnehmen.

3.31 Verhalten des Seruminsulins

Wenn auch die Ausgangskonzentrationen der beiden Kollektive keine signifikanten Unterschiede zeigten, so wurden in der Sekretionsdynamik nach Applikation des Glukosestimulus deutliche Diskrepanzen sichtbar (Abb. 5, Tab. 9 A). Die

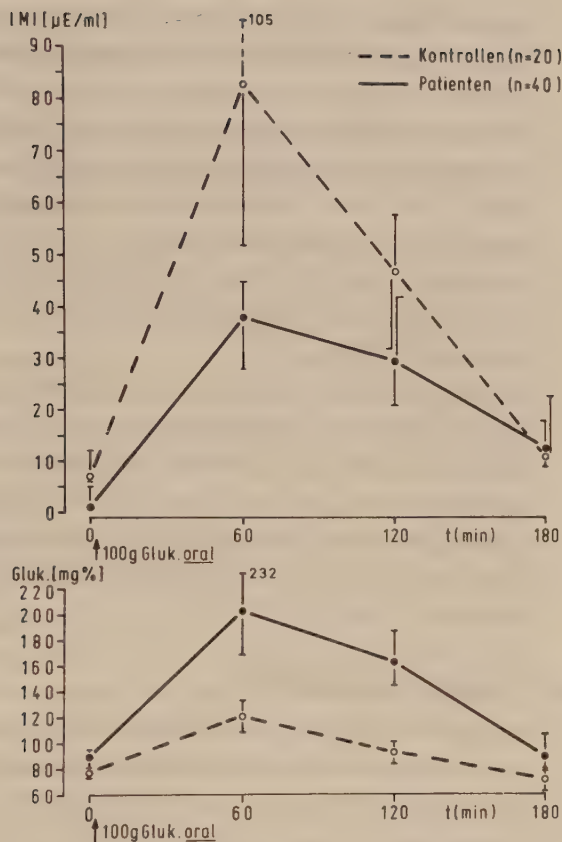


Abb. 5

Oben: Seruminsulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) bei Gesunden (n=20) und Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=40) nach oraler Belastung mit 100 g Glukose. Dargestellt sind die Mediane (M) und deren 95 %-Konfidenzbereich.

Unten: Simultan gemessene Glukosekonzentrationen (mg%): Mittelwert ($\bar{x}$) und 95 %-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte ($\bar{s}$) bei den Gesunden; Mediane (M) und deren 95 %-Konfidenzbereich bei den Patienten.

nach 60 Minuten erreichten Spitzenwerte waren bei den Stoffwechselgesunden ($n=20$) mit durchschnittlich 83 $\mu\text{E/ml}$ um etwa das Doppelte höher als bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n=40$), deren mittlere Spitzenkonzentration 38 $\mu\text{E/ml}$ betrug ($p < 0,001$ - Abb. 5, Tab. 9 A). Auch nach 120 Minuten lag der Insulinspiegel der Kontrollpersonen mit 47 $\mu\text{E/ml}$ über dem der Kranken, der nur 29 $\mu\text{E/ml}$ betrug ($0,05 > p > 0,025$ - Abb. 5, Tab. 9 A). Die 180-Minuten-Werte unterschieden sich nicht ($p > 0,05$).

Während die Insulinkonzentrationen der Gesunden nach Überschreiten der Gipfelwerte kontinuierlich wieder abfielen, fand sich bei den Kranken eine Sekretionsstarre zwischen der 60. und 120. Minute. Der statistische Vergleich bewies, daß die zu diesen Zeitpunkten gemessenen Insulinwerte keine signifikanten Unterschiede aufwiesen ($p > 0,05$ - Abb. 5, Tab. 9 A).

3.32 Verhalten des Blutzuckers

Gegenüber den Kontrollen waren bei den Patienten die zu den verschiedenen Zeitpunkten der B-Zellenstimulation gemessenen Glukosekonzentrationen mit Ausnahme der Nüchternwerte wesentlich höher ($p < 0,001$ nach 60 und 120 Minuten; $0,01 > p > 0,001$ nach 180 Minuten - Abb. 5, Tab. 10 A).

Legt man für die Beurteilung der Glukosetoleranz den 2-Stunden-Wert für Venenblut zugrunde, so fand sich bei den 40 Pankreatitiden 27 mal ein pathologisches, 5 mal ein fraglich pathologisches und 8 mal ein normales Ergebnis. Von den Kontrollprobanden hatten 16 einen

normalen, 4 einen fraglich pathologischen, keiner einen eindeutig pathologischen Befund (Tab. 11 A).

3.33 Vergleich intravenöser und oraler Glukosebelastungen^a
bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer
Pankreatitis

Durch den Vergleich intravenöser und oraler Glukosebelastungen läßt sich feststellen, ob gastrointestinale Faktoren die Insulinsekretion beeinflussen. Untersuchungen an Stoffwechselgesunden haben gezeigt, daß die enterale Glukosezufuhr höhere Insulinspiegel zur Folge hat als die intravenöse Applikation des Zuckers (22, 34, 38, 77, 78, 92). Dies wurde auf die Wirkung von Entero hormonen, insbesondere auf die von Sekretin und Glukagon zurückgeführt. Ob die Insulinsekretion auch bei Patienten mit chronischer Pankreatitis durch gastrointestinale Stimuli beeinflußt wird, war bislang nicht bekannt. Zur Beantwortung dieser Frage wurden bei 25 Patienten und 15 Kontrollpersonen die nach oraler und intravenöser Glukosebelastung gemessenen Insulinspiegel mit den simultan bestimmten Blutzuckerwerten verglichen.

Um sichere Aussagen über den Einfluß gastrointestinaler Hormone auf die B-Zellenstimulation zu erhalten, mußte von gleichen Blutzuckerkonzentrationen ausgegangen werden. Die hierzu bei den Patienten durchgeführten statistischen Berechnungen ergaben, daß der 44-Minuten-Wert der intravenösen und der 60-Minuten-Wert der oralen Glukosebelastung sowie der 54-Minuten-Wert der intravenösen und der 120-Minuten-Wert der oralen Stimulation keine signifikanten Unterschiede aufwiesen ($0,6 > p > 0,5$ bzw. $p > 0,05$ - Abb. 6).

Die simultan zu diesen vergleichbaren Zeitpunkten gemessenen Insulinkonzentrationen waren trotz der gleichen Glykämiestimuli nach oraler Glukosezufuhr signifikant höher ($0,005 > p > 0,001$ bzw. $p < 0,001$ - Abb. 6). Aufgrund dieser Beobachtung ist anzunehmen, daß gastrointestinale Faktoren auch bei chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse an der B-Zellenstimulation beteiligt sind. Die gleichzeitig für die vergleichbaren Zeitpunkte ermittelten Insulin/Glukose-Quotienten (Perley-Indices) wiesen ebenfalls auf eine stärkere B-Zellenstimulation nach oraler Glukosezufuhr und somit auch auf die Wirksamkeit gastrointestinaler Hormone hin. Für die intravenöse Belastung betrugen die mittleren Insulin/Glukose-Quotienten (Perley-Indices) 0,124 (44-Minuten-Wert) und 0,105 (54-Minuten-Wert), für die orale Belastung dagegen 0,227 (60-Minuten-Wert) und 0,249 (120-Minuten-Wert). Die Unterschiede waren signifikant ($p < 0,001$).

Der bei den 15 stoffwechselgesunden Probanden durchgeführte Vergleich intravenöser und oraler Glukosebelastungen sollte zeigen, ob die Ansprechbarkeit der B-Zellen gegenüber Glukose und gastrointestinalen Hormonen stärker ist als bei Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Wie aus Abb. 7 hervorgeht, mußte auch hier von vergleichbaren Glykämieereizen ausgegangen werden ($0,9 > p > 0,8$ - Abb. 7). Der Seruminsulinanstieg nach oraler Glukoseapplikation betrug bei den Gesunden durchschnittlich 80 $\mu\text{E/ml}$ bei einer Glykämie von 150 mg%. Die Patienten reagierten dagegen nur mit einer Insulinfreisetzung von durchschnittlich 40 $\mu\text{E/ml}$ bei mittleren Glukosekonzentrationen von 200 mg% (Abb. 6 und 7).

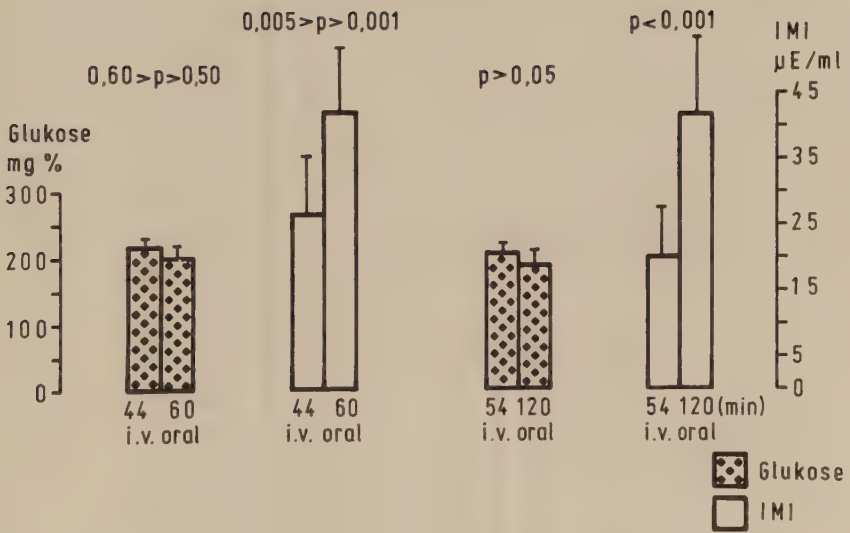


Abb. 6

Seruminsulin (IMI)-Konzentrationen nach oraler und intravenöser Glukosebelastung bei nicht signifikanten Blutzuckerausgangswerten von Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=25).

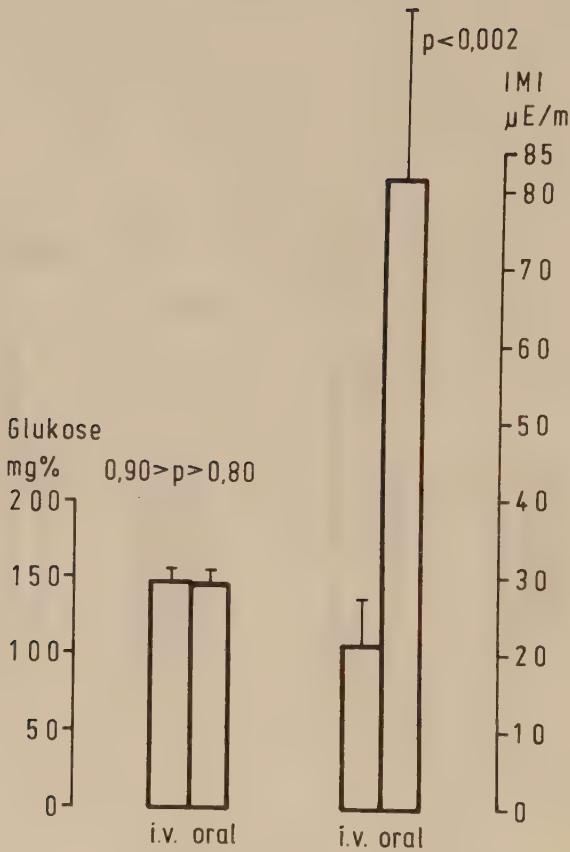


Abb. 7

Seruminsulin (IMI)-Konzentrationen nach oraler und intravenöser Glukosebelastung bei nicht signifikanten Blutzuckerausgangswerten von Stoffwechselgesunden (n=15).

3.5 Kontinuierliche Langzeitinfusionen mit intra- und intravenös applizierter Glukose bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Die Versuchsergebnisse sind in Abb. 8 sowie in den Tab. 12 A bis 17 A zusammenfassend dargestellt.

3.51 Verhalten des Seruminsulins

Bei den stoffwechselgesunden Probanden (n=8) stieg der Insulinspiegel sowohl nach intravenöser als auch nach intra- und intragastraler Glukosezufuhr bis zur 120. Minute kontinuierlich an. Nach Erreichen der Maximalwerte stellte sich unter beiden Versuchsbedingungen ein steady state ein, das bis zum Ende des Versuches erhalten blieb. Interessant war die Feststellung, daß die Insulinwerte trotz der verschiedenen Applikationswege zu keinem Zeitpunkt statistisch gesicherte Unterschiede ergaben (Tab. 12 A). Dies trifft auch für das steady state zu, wenngleich die abgebildeten Mediane nach intra- und intragastraler Zufuhr etwas höher lagen ($258 \mu\text{E/ml}$ - Abb. 8, Tab. 12 A) als nach der intravenösen Glukoseinfusion ($205 \mu\text{E/ml}$ - Abb. 8, Tab. 12 A). Durch die Streuung der Einzelwerte ist dieser Befund hinreichend erklärt.

Die Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=10) erreichten ihre Gipfelkonzentrationen von durchschnittlich $30 \mu\text{E/ml}$ erst zwischen der 240. und 360. Minute (Abb. 8, Tab. 13 A). Gegenüber den Spitzenwerten der Kontrollen ($200 \mu\text{E/ml}$) waren sie wesentlich niedriger ($p < 0,002$, Tab. 14 A). Zudem war der Kurvenanstieg verzögert. Deshalb stellte sich das steady state erst verspätet ein. Jedoch gilt auch für die Patienten, daß sich die Insulinkonzentrationen während

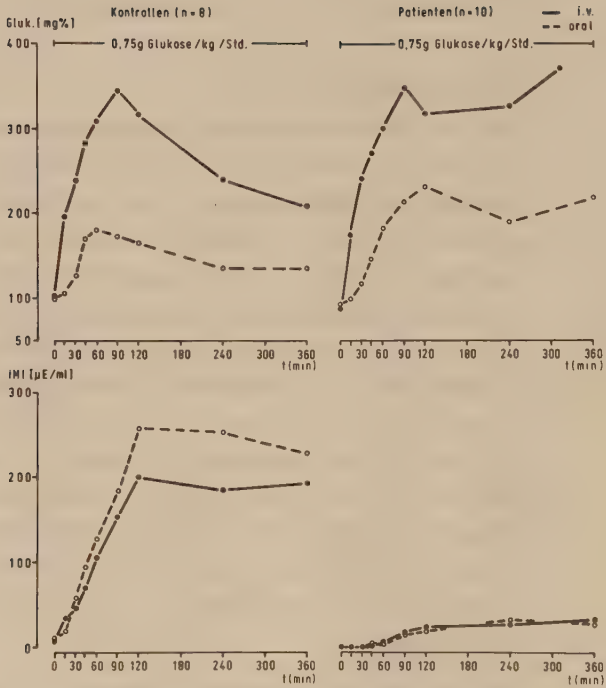


Abb. 8

Seruminsulin (IMI)- und Blutzuckerkonzentrationen bei Stoffwechselgesunden (n=8) und Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=10) während kontinuierlicher intravenöser und intragastraler Langzeitinfusionen mit 0,75 g Glukose/kg, Std. Dargestellt sind die Mediane.

des gesamten Versuches unter beiden Applikationsbedingungen nicht signifikant voneinander unterschieden ($p > 0,05$ - Abb. 8, Tab. 13 A).

3. 52 Verhalten des Blutzuckers

Die Blutzuckerwerte der Kontrollpersonen lagen bei gleicher Glukosenettozufuhr pro Zeiteinheit nach intragastraler Infusion weit unter denen nach intravenöser Applikation (Abb. 8, Tab. 15 A). Trotz dieses sehr unterschiedlichen Glykämieverhaltens ergab die simultan gemessene Insulinausschüttung keine signifikanten Unterschiede (Abb. 8, Tab. 12 A). Nach Erreichen der Spitzenwerte fielen die Blutzuckerspiegel sowohl nach intragastraler als auch nach intravenöser Infusion allmählich wieder ab. Im Gegensatz dazu blieb das nach 2 Stunden beobachtete Insulin-steady state bis zum Ende der Versuche erhalten. Wie aus dem Verlauf der Blutzuckerkurven hervorgeht, überstieg bei den Stoffwechselgesunden die Glukoseelimination die Zufuhr von Glukose.

Trotz gleicher Insulinspiegel waren die Blutzuckerwerte auch bei den Patienten nach intravenöser Glukosezufuhr weit höher als nach intragastraler Applikation. Im Vergleich zu den Kontrollpersonen fanden sich einige charakteristische Unterschiede. Die Blutzuckerspitzenkonzentration war nach intravenöser Glukoseinfusion mit durchschnittlich 348 mg% ebenso hoch wie die der Kontrollen mit 345 mg%. Nach intragastraler Glukosezufuhr lagen die Gipfelwerte der Patienten mit durchschnittlich 232 mg% deutlich über denen der Gesunden, die durchschnittlich 181 mg% betrugen (Abb. 8, Tab. 17 A). Typische Unterschiede zeigten sich auch im Kurvenverlauf beider Kollektive. Während bei den Kontrollprobanden nach Erreichen der Spitzenkonzentrationen unter beiden Stimulationsbedingungen ein Wiederabfall folgte, blieben die Glukose-

werte bei den Patienten bis zum Ende des sechsstündigen Versuches unverändert hoch (Abb. 8, Tab. 17 A).

3.6 Kombinierte B-Zellenstimulation mit Glukose, Glukagon und Tolbutamid

Das Verhalten der Insulin- und Glukosekonzentrationen unter den Bedingungen der kombinierten B-Zellenstimulation geht aus Abb. 9 und den Tab. 18 A und 19 A hervor.

3.61 Verhalten des Seruminsulins

Die kombinierte Anwendung der verschiedenen Stimulanten führte zu einer wesentlich stärkeren Insulinfreisetzung als sie mit den bisher beschriebenen Methoden zur B-Zellenstimulation erreicht wurde. Gruppenunterschiede traten hierbei besonders deutlich hervor. Im Vergleich zu den Stoffwechselgesunden (n=20) fanden sich bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=61) trotz der exzessiven Stimulation wesentlich niedrigere Insulinkonzentrationen ($p < 0,001$ - Abb. 9, Tab. 18 A). Die mittlere Spitzenkonzentration betrug bei den Kontrollprobanden 727 $\mu\text{E/ml}$, bei den Kranken 136 $\mu\text{E/ml}$ (Abb. 9, Tab. 18 A). Dies gilt jedoch nicht nur für die Gipfelwerte sondern auch für den gesamten Versuchsablauf (Abb. 9).

Die Sekretionsdynamik war durch grundlegende Unterschiede gekennzeichnet. Während die Kontrollen nach der kombinierten Applikation von Glukagon und Tolbutamid einen steilen Anstieg und raschen Wiederabfall des Seruminsulins zeigten, reagierte das Inselorgan der Kranken mit einer verzögerten und deutlich eingeschränkten Hormonausschüttung. Darüber hinaus fand sich bei den Patienten

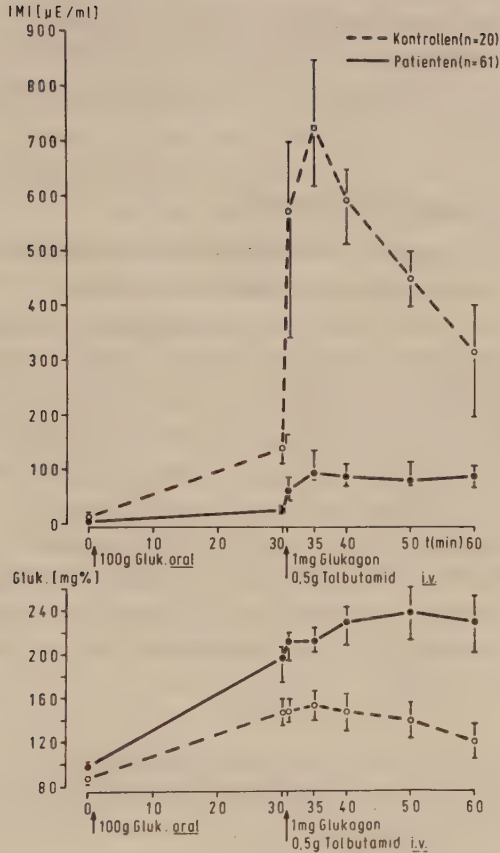


Abb. 9

Oben: Seruminulin (IMI)-Konzentrationen (μE/ml) bei Gesunden (n=20) und Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=61) nach kombinierter B-Zellenstimulation mit Glukose (100 g oral), Tolbutamid (0,5 g i.v.) und Glukagon (1 mg i.v.). Dar- gestellt sind die Mediane (M) und deren 95 %-Konfidenzbereich.

Unten: Simultan gemessene Glukosekonzentrationen (mg%): Mittelwerte ($\bar{x}$) und 95 %-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte bei den Gesunden; Mediane (M) und deren 95 %-Konfidenz- bereich bei den Patienten.

das Bild der Sekretionsstarre, die durch nahezu konstante Insulinkonzentrationen zwischen der 35. und 60. Minute charakterisiert war. Die Analyse der Einzelbefunde ergab keine Überschneidungen mit der Sekretionsdynamik der Gesunden (Tab. 18 A).

3.62 Verhalten des Blutzuckers

Im Gegensatz zu den Kontrollen waren die gleichzeitig zum Insulin bestimmten Glukosekonzentrationen bei den Patienten zu allen Zeitpunkten der kombinierten B-Zellenstimulation erhöht ($p < 0,001$ - Abb. 9, Tab. 19 A). Der Verlauf der Blutzuckerkurve zeigte bei den Kontrollpersonen nach dem Anstieg des Seruminsulins einen kontinuierlichen Wiederabfall, bei den Probanden mit chronischer Pankreatitis einen bis zum Versuchsende fortwährenden Anstieg. Wie die Insulin-, so unterscheiden sich auch die Glukosewerte von der 35. bis zur 60. Minute des Versuches nur geringfügig. Der Befund entspricht der in diesem Zeitraum beobachteten Insulinsekretionsstarre (Abb. 9, Tab. 18 A, Tab. 19 A).

3.7 Diagnostische Kriterien zur Beurteilung der B-Zellenfunktion bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Wie aus den vorausgegangenen Untersuchungen hervorgeht, lassen sich bei Patienten mit chronischer Pankreatitis neben den Zeichen der exkretorischen Insuffizienz auch Störungen der B-Zellenfunktion nachweisen. Da bislang keine geeigneten diagnostischen Kriterien zur Beurteilung der B-Zellenfunktion zur Verfügung standen, wurde die diagnostische Brauchbarkeit der einzelnen Stimulations-techniken geprüft. Da sich sowohl nach Tolbutamidreiz

als auch nach intravenöser und oraler Glukosebelastung stets einige Patienten wie stoffwechselgesunde Kontrollpersonen verhielten, nach kombinierter B-Zellenstimulation mit Glukose, Glukagon und Tolbutamid aber stets weniger Insulin freisetzten als die Gesunden, wurde letztere Methode auf ihren diagnostischen Wert untersucht, indem die Seltzer- und Perley-Indices sowie die maximalen Insulindifferenzen berechnet wurden.

3.71 Insulinogener Index nach Seltzer

Der insulinogene Index, der die Insulin- und Blutzucker-differenzen zu den jeweiligen Ausgangskonzentrationen berücksichtigt, wurde für alle Zeitpunkte der kombinierten B-Zellenstimulation berechnet. Die Ergebnisse können der Abb. 1 und der Tab. 20 A entnommen werden.

Die zu den einzelnen Zeiten des Stimulationsverfahrens gemessenen Indices ergaben hochsignifikante Gruppenunterschiede ($p < 0,001$ - Tab. 20 A). Unter Berücksichtigung der Einzelwerte konnte für den 35- und 50-Minuten-Index eine diagnostische Treffsicherheit von 96 % ermittelt werden. Nur jeweils 3 von 74 Indices lagen im Bereich der Kontrollwerte. Für den 31-Minuten-Index betrug die Trefferquote 89,2 %, für den 40-Minuten-Index 81,1 % und für den 60-Minuten-Index nur noch 78,4 %.

3.72 Index nach Perley und Kipnis

Dieser Index, der sich aus den Quotienten gleichzeitig gemessener Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen errechnet, wurde ebenfalls für die einzelnen Zeitpunkte der kombinierten B-Zellenstimulation bestimmt.

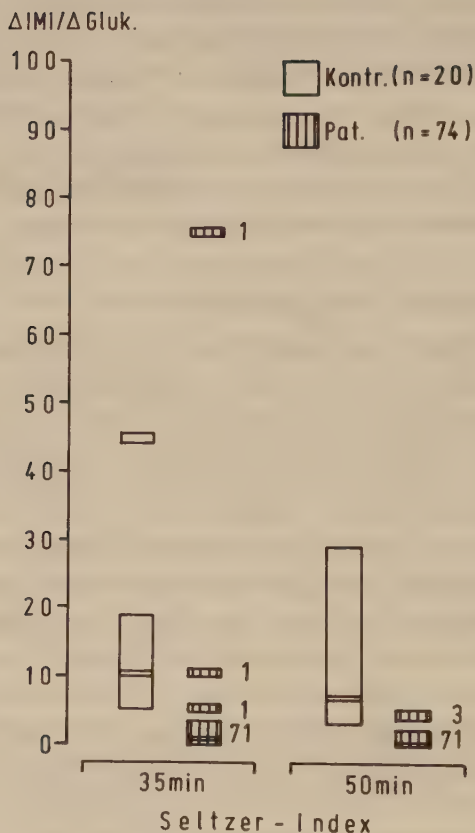


Abb. 10

Insulinogener Index $\frac{\Delta \text{IMI (} \mu\text{E/ml)}}{\Delta \text{Glukose (mg\%)}}$ nach Seltzer (35- und 50-Minutenwerte) von Gesunden (n=20) und Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=74) bei kombinierter B-Zellenstimulation mit Glukose (100 g oral), Tolbutamid (0,5 g i.v.) und Glukagon (1 mg i.v.). Jeweils 3 von 74 Patientenwerten im Bereich der Kontrollgruppe.

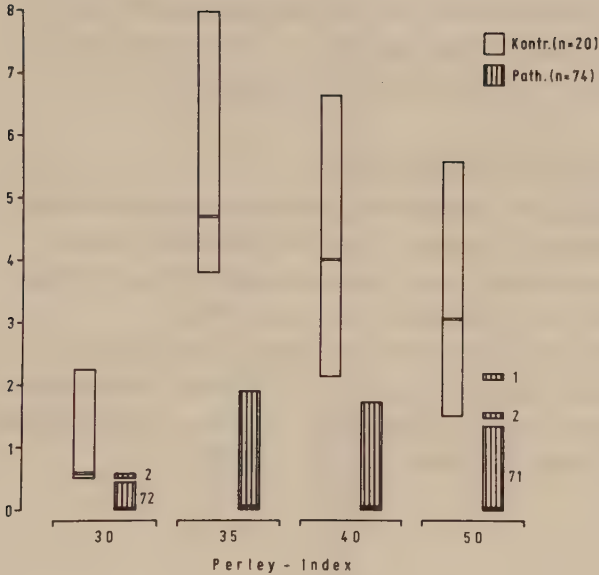


Abb. 11

Insulin/Glukose-Index $\frac{\text{IMI } (\mu\text{E/ml})_t}{\text{Glukose (mg\%)}_t} \cdot x$ nach Perley und Kipnis

(30-, 35-, 40- und 50-Minutenwerte) von Gesunden (n=20) und Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=74) bei kombinierter B-Zellenstimulation mit Glukose (100 g oral), Tolbutamid (0,5 g i.v.) und Glukagon (1 mg i.v.). Nach 30 Minuten 2, nach 50 Minuten 3 von 74 Patientenwerten im Bereich der Kontrollgruppe. Vollständige Dissoziation der Indices nach 35 und 40 Minuten.

Wie bereits beim Seltzer-Index waren die Gruppenunterschiede hochsignifikant ($p < 0,001$ - Tab. 21 A). Die Einzelwerte des Kontroll- und Patientenkollektivs waren zu den Zeitpunkten 35 und 40 Minuten vollständig dissoziiert (Abb. 11). Somit ist diesen Indices die größte diagnostische Wertigkeit zuzumessen. Sehr gut war auch die Treffsicherheit des 30- und 50-Minuten-Wertes, die 97,3 bzw. 96 % betrug (Abb. 11), weniger gut war die des 31- und 60-Minuten-Wertes mit 89,2 bzw. 75,7 %.

3.73 Maximale Insulindifferenzen

Die für die kombinierte B-Zellenstimulation ermittelten Differenzen zwischen maximaler und basaler Insulinkonzentration wiesen wiederum hochsignifikante Gruppenunterschiede auf ($p < 0,001$ - Tab. 22 A).

Die Einzelwerte der Kontrollen und Patienten zeigten keine Überschneidungen (Abb. 12). Somit ist auch dieser Parameter für die Diagnostik der inkretorischen Pankreasinsuffizienz sehr gut geeignet.

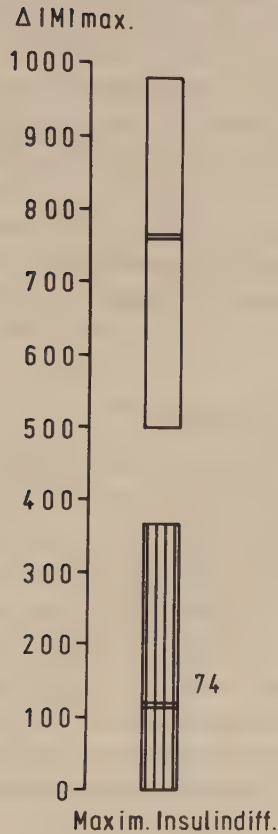


Abb. 12

Maximale Seruminsulin (IMI)-Differenzen von Gesunden (n=20) und Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=74) bei kombinierter B-Zellenstimulation mit Glukose (100 g oral), Tolbutamid (0,5 g i. v.) und Glukagon (1 mg i. v.).

4. Diskussion

4.1 Intravenöse Glukosebelastung bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Die intravenöse Glukosebelastung zählt zu den klassischen Methoden der Diabetesfrühdiagnostik. Das Verfahren wurde 1953 von Conard angegeben (25). Es ist jederzeit gut reproduzierbar (114). Im Gegensatz zur oralen Glukosezufuhr, bei der neben Glukose auch gastrointestinale Faktoren an der B-Zellenstimulation beteiligt sind, ist nach der intravenösen Applikation des Zuckers allein der Glykämiestimulus wirksam.

4.11 Verhalten des Seruminsulins

Die Dynamik der Insulinsekretion nach intravenösem Glukose-reiz ist durch einen zweigipfligen Verlauf der Seruminsulin-kurve gekennzeichnet (5, 19, 20). Einem ersten, kurz dauernden Maximum folgt ein zweiter Anstieg. Aufgrund dieser Zweigipfligkeit wurde die Auffassung vertreten, daß das Insulin beider Maxima aus verschiedenen Pools stammen müsse (21, 98, 99). Während der erste Peak dem präformierten, sekretionsbereiten Insulin entspricht, resultiert der zweite vornehmlich aus der Neusynthese von Insulin. Dies geht auch aus Untersuchungen am perfundierten Rattenpankreas hervor (21).

Die gewählte Versuchsanordnung nach Conard läßt aufgrund der angegebenen Blutentnahmezeiten jedoch im wesentlichen nur Aussagen über die Insulinsekretion aus dem zweiten Pool zu, da das initiale Sekretionsmaximum bereits vor der ersten Blutentnahme auftritt.

Wie aus Abb. 2 hervorgeht, bewirkte die rasche intravenöse Injektion von Glukose sowohl bei den Gesunden als auch bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis einen Anstieg des immunologisch meßbaren Insulins. Nach Untersuchungen von Siegal ist der maximale Anstieg des Seruminsulins von der injizierten Menge an Glukose abhängig (116). Dies gilt allerdings nur in einem Bereich von 0 - 0,5 g/kg (25), während sich darüber hinaus keine weitere Dosisabhängigkeit nachweisen läßt.

Die bei den Kranken und gesunden Kontrollpersonen nach dem Glykämiestimulus gemessenen Insulinkonzentrationen wiesen beträchtliche Unterschiede auf. Im Gegensatz zu den Stoffwechselgesunden war der Anstieg des Seruminsulins bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis wesentlich geringer (Abb. 2, Tab. 3 A). Die Spitzenkonzentration betrug bei den Kontrollprobanden $76 \mu\text{E/ml}$, bei den Kranken dagegen nur $27 \mu\text{E/ml}$. Darüber hinaus fanden sich auch Unterschiede im Verlauf der Seruminsulinkurven. Während der Insulinspiegel bei den Gesunden nach Überschreiten des Maximums einen kontinuierlichen Abfall zeigte, fielen die Seruminsulinwerte der Patienten in dem von uns gemessenen Zeitraum nur geringfügig ab.

Die bei den Pankreatitiden auf Glukosereiz niedrigen Seruminsulinkonzentrationen sind mit größter Wahrscheinlichkeit Ausdruck einer verminderten Stimulierbarkeit des Inselapparates, zumal kein Anhalt dafür besteht, daß die Eliminationsgeschwindigkeit des Insulins aus dem Serum bei chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse gesteigert ist. Als Ursache der eingeschränkten Sekretionsleistung müssen also verschiedene Möglichkeiten diskutiert werden:

1. So wäre denkbar, daß die chronische Pankreatitis zu einem Untergang von B-Zellen geführt hat.
2. Außerdem besteht die Möglichkeit, daß die Ansprechbarkeit der B-Zellen gegenüber dem Glukosereiz herabgesetzt ist. Hierfür können
 - a) Störungen der Insulinsynthese und/oder
 - b) Störungen des Sekretionsmechanismus verantwortlich sein.

Der biochemische Mechanismus der Insulinsekretion ist bis heute noch nicht endgültig geklärt. Es wird einerseits angenommen, daß die sekretionsstimulierende Wirkung der Glukose im Zusammenhang mit ihrem Stoffwechsel in der B-Zelle steht (40, 79). Andererseits wird aber auch die Möglichkeit sogenannter Glukoserezeptoren diskutiert, die in der Membran der B-Zellen liegen sollen und nicht nur die Qualität, sondern auch die Intensität des Reizes erkennen und diese Information in einer noch unbekannten Weise zur Auslösung des eigentlichen Sekretionsvorganges verwenden (21, 76).

4.12 Beziehungen zwischen Seruminsulinkonzentrationen und Glukoseelimination

Obwohl bekannt ist, daß einerseits die Höhe des Blutzuckerspiegels vom Ausmaß der Insulinsekretion und andererseits die freigesetzte Insulinmenge von der Intensität des Glykämie-stimulus abhängt, besteht beim intravenösen Glukosetoleranztest keine direkte Proportionalität zwischen der Höhe der simultan gemessenen Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen (25). Wie unsere Untersuchungen zeigten, kam es nach intravenöser Glukosezufuhr bei Gesunden und Kranken zu einem raschen Anstieg der Blutzuckerwerte. Die nach 4 Minuten ge-

messenen Spitzenwerte ergaben keine signifikanten Unterschiede. Auch der bei Patienten und Gesunden gefundene Abfall der Glukosekonzentrationen ließ während der ersten 20 Minuten des Versuches keine Diskrepanzen erkennen. Erst in der Folgezeit fand sich ein Unterschied im Glykämieverlauf, der bei den Patienten auf eine verzögerte periphere Glukoseverwertung hinwies.

Die Tatsache, daß einerseits in der ersten Phase des Stimulationsversuches die Glukoseelimination aus dem Blut zwischen beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede aufwies, obwohl der Seruminsulinspiegel bei den Gesunden weit höher lag, andererseits aber in der zweiten Versuchshälfte die Glukoseelimination bei den Patienten deutlich verzögert war, obgleich sich die Seruminsulinspiegel nicht mehr signifikant unterschieden, läßt vermuten, daß die periphere Glukoseverwertung von der Menge des akut freigesetzten Insulins weitgehend unabhängig ist (25). Wahrscheinlich werden durch den Glukosereiz Insulinmengen an den Kreislauf abgegeben, die zunächst den normalen Gewebsbedarf weit übersteigen. Dagegen sind für den biologischen Effekt des Insulins offenbar nur geringe Änderungen der Gewebskonzentrationen nötig. Eine ausreichende Sensitivität der Muskulatur und des Fettgewebes, vielleicht auch der Leber, scheinen nach dem Gesagten die Voraussetzung dafür zu sein, daß das vom Pankreas sezernierte Insulin stoffwechselwirksam wird. Für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukoseutilisation soll nach Conard weniger die Menge des nach Stimulation freigesetzten, sondern mehr das basal sezernierte Insulin ausschlaggebend sein (25). Daß die absolute Höhe der im Serum gemessenen Hormonkonzentration keineswegs für den zu erwartenden biologischen Effekt maßgebend ist, zeigte auch

die von Weber berechnete Korrelation zwischen Glukose-assimilationskonstanten und ausgeschüttetem Insulin (126). Zudem konnte Nikkilä bei gesunden Probanden nach Muskelarbeit eine Erhöhung der Glukoseassimilationsrate ohne gleichzeitigen Anstieg des Plasmainsulins beobachten (87). Auch bei diabetischer Glukoseintoleranz und Hypoinsulinämie ist durch körperliche Tätigkeit eine Erhöhung des beim intravenösen Glukosetoleranztest berechneten k_G -Wertes zu beobachten. Selbst beim Hund blieb unmittelbar nach Pankreatektomie die intravenöse Glukosetoleranz normal, obwohl ein Insulinanstieg nach Belastung nicht mehr möglich war. Erst im Laufe mehrerer Stunden stiegen die Nüchternblutzuckerwerte an (126).

4.2 Intravenöser Tolbutamidtest bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Die intravenöse Tolbutamidbelastung wurde von Unger und Madison in die Diabetesdiagnostik eingeführt (123). Die hierbei auftretende Blutzuckersenkung erfolgt vorwiegend über eine Freisetzung von endogenem Insulin (97, 121, 123). Voraussetzung für die hypoglykämische Wirkung des Sulfonylharnstoffs ist ein funktionsfähiges B-Zellensystem (97), da tierexperimentelle und klinische Untersuchungen gezeigt haben, daß pankreaslose Tiere und pankreatektomierte Menschen nicht auf Sulfonylharnstoffe ansprechen (26, 73, 74, 121).

4.21 Verhalten des Seruminsulins

Tolbutamid stimuliert die Insulinsekretion auf eine prinzipiell andere Art als Glukose. Dies resultiert beispielsweise aus der Beobachtung, daß der klassische Hemmstoff der Insulinsekretion, die Mannoheptulose, die Wirkung der Glukose,

jedoch nicht diejenige von Tolbutamid unterdrückt (118). Tolbutamid führt zur Insulinsekretion, ohne daß es selbst in die B-Zelle eindringt (59). Es wurde daher die Möglichkeit diskutiert, daß die Membran der B-Zelle über einen Tolbutamidrezeptor verfügt (59).

Im Gegensatz zur zweigipfligen Insulinsekretion nach intravenöser Glukosezufuhr, findet sich nach intravenöser Tolbutamidgabe ein eingipfliger Kurvenverlauf. Dies wurde sowohl beim Menschen als auch am isoliert perfundierten Rattenpankreas gezeigt (25, 109). Während Tolbutamid in Abwesenheit nicht stimulierender Glukosemengen, das heißt auch bei normalen Nüchternblutzuckerwerten, nur den ersten Peak der Insulinsekretion erkennen läßt, potenziert es in Anwesenheit stimulierender Glukosekonzentrationen den bereits durch den Glykämiestimulus hervorgerufenen zweiten Peak der Insulinfreisetzung.

Die bei den stoffwechselgesunden Versuchspersonen beobachtete primäre Insulinfreisetzung nach Tolbutamid ist mit den in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen vergleichbar (30, 73, 74, 91, 97, 109, 121, 123). Die erreichte mittlere Gipfelkonzentration betrug 3 Minuten nach Ende der Injektion $65 \mu\text{E/ml}$. Die Patienten mit chronischer Pankreatitis reagierten auf den Tolbutamidreiz mit einer verminderten und verzögerten Insulinsekretion. Die gegenüber dem Basalwert von $0 \mu\text{E/ml}$ sehr niedrige Spitzenkonzentration von durchschnittlich $15 \mu\text{E/ml}$ wurde erst nach 6 Minuten gemessen. Da die betazytotrope Wirkung des Tolbutamids an das Funktionieren des B-Zellensystems gebunden ist (97, 98, 99), weisen die Patientenresultate auf eine ausgeprägte inkretorische Insuffizienz hin. Zur Erklärung dieser Störung bieten sich wiederum die bereits diskutierten Möglichkeiten an.

Da im Gegensatz zu den intravenösen Glukosebelastungen bei einmaliger intravenöser B-Zellenstimulation mit Tolbutamid nur die primäre Ausschüttung mobilisierbarer Insulinreserven erfaßt wird, sagen die Ergebnisse jedoch nichts über die Abgabe von Insulin aus dem zweiten Pool aus (99).

Faßt man die bisherigen Ergebnisse der Insulinsekretion nach intravenöser Belastung mit Glukose bzw. Tolbutamid zusammen, so ergibt sich der Schluß, daß bei chronischen Pankreatitiden sowohl die Sekretion aus dem ersten Pool als auch die aus dem zweiten Pool herabgesetzt ist. Die beim Diabetes mellitus ebenfalls verminderte Insulinsekretion aus dem ersten und zweiten Pool ist mit unseren Ergebnissen bei chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse vergleichbar.

4.22 Verhalten der Blutzuckerkonzentrationen

Wie die Abb. 3 zeigt, geht der Anstieg des Seruminsulins bei den Kontrollpersonen mit einem deutlichen Abfall des Blutzuckerspiegels einher. Dagegen fielen die Glukosekonzentrationen bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis nur wenig ab. Dieser Befund ist mit der viel geringeren Insulinfreisetzung der Kranken hinreichend erklärt. Die Ergebnisse stimmen auch weitgehend mit denen von Czyzik an Diabetikern erhobenen Befunden überein (30).

Typische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten sich auch in der Dynamik der Blutzuckerkurven. Die stoffwechselgesunden Kontrollen reagierten nach dem Kurvennadir, der in der 30. Minute erreicht wurde, mit einem Wiederanstieg der Glukosekonzentrationen. Das Fehlen eines solchen Anstiegs bei den Patienten läßt sich mit dem Ausbleiben einer Gegenregulation erklären, da die Blutzuckerspiegel der Kranken meist nicht bis auf hypoglykämische

Werte abfielen (27). Ein solches Verhalten findet man auch beim Diabetes mellitus.

4.3 Orale Glukosebelastung bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

Orale Glukosebelastungen stellen eine einfache, sichere und die wohl am besten erprobte Methode zur Prüfung des Kohlenhydratstoffwechsels dar. Das Verfahren zeichnet sich durch einfache Handhabung und Interpretation aus. Seine Störanfälligkeit ist gering (40).

4.31 Verhalten des Seruminsulins

Das Ausmaß der Insulinausschüttung nach oraler Glukosezufuhr wird im Gegensatz zu den intravenösen Glukosebelastungen sowohl durch den Glykämiestimulus als auch durch stimulierende Faktoren des Gastrointestinaltraktes bestimmt (7, 22, 34, 35, 37, 38, 40, 51, 56, 58, 72, 77, 78, 92, 101, 105, 132). Als solche werden sogenannte Enterohormone wie Sekretin und Darmglukagon diskutiert (14, 15, 22, 34, 35, 36, 37, 63, 64, 65, 77, 78, 95, 96, 105, 124, 125). Nach heutiger Auffassung dürfte der betazytotrope Effekt der gastrointestinalen Hormone von dem der Glukose unterschiedlich sein. Bekanntlich führt eine Stimulierung des Adenylcyclase-3-5-AMP-Systems ebenfalls zu einer Insulinsekretion. Dieser Mechanismus wird auch für die gastrointestinalen Hormone in Betracht gezogen, zumal nachgewiesen wurde, daß Glukagon neben der Insulinsekretion auch die Bildung von insulinärem 3-5-AMP steigert (5, 129).

Wie wiederholt gezeigt wurde, finden sich nach oraler Glukosegabe wesentlich höhere Seruminsulinspiegel als nach intravenöser Zufuhr äquimolarer Glukosemengen (122). Da aus in vitro-Versuchen bekannt ist, daß sich Glukose und Stoffe, die die Konzentration des beta-zellulären 3-5-AMP erhöhen, gegenseitig in ihrer insulinfreisetzenden Wirkung verstärken, dürfte der nach peroraler Glukosezufuhr höhere Anstieg des Seruminsulins seine Erklärung finden.

Aufgrund der für orale Glukosebelastungen angegebenen Versuchsanordnung ist anzunehmen, daß die gemessenen Insulinkonzentrationen vornehmlich der Sekretion aus dem zweiten Pool entsprechen.

Wie aus unseren Versuchen hervorgeht, kam es bei gesunden Versuchspersonen zu dem auch von anderen Autoren beobachteten Anstieg des Seruminsulins (7, 22, 34, 35, 38, 51, 58, 77, 78, 92, 101, 105, 132), der bei Berücksichtigung der dazugehörigen Blutzuckerwerte erheblich über dem nach intravenöser Glukosezufuhr liegt. Dagegen war der Anstieg des Insulinspiegels bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis trotz höherer Blutzuckerkonzentrationen wesentlich geringer als der von Gesunden. Auch dieser Befund zeigt, daß, wie beim intravenösen Glukosetoleranztest, die Stimulierbarkeit des Inselapparates bei chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse herabgesetzt ist. Wie später näher ausgeführt wird, ist beim Pankreatitiker offenbar nicht nur die Ansprechbarkeit des Inselapparates gegenüber Glukose, sondern auch die gegenüber Entero-hormonen vermindert.

Unsere Ergebnisse stimmen weitgehend mit denen von Peters überein, der bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nach oral verabreichter Glukose ebenfalls einen gegenüber Gesunden verminderten Anstieg des Seruminsulins feststellte (93).

Bank und Mitarbeiter wiesen anhand oraler Glukosebelastungen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ein unterschiedliches Verhalten des Seruminsulins nach (8). Einige ihrer Probanden reagierten mit einer exzessiven Insulinausschüttung, andere mit geringer oder fehlender Sekretion (8). McKiddy, der bei 12 Patienten mit chronischer Pankreatitis orale Glukosebelastungen durchführte, kam ebenfalls zu unterschiedlichen Resultaten (79). 3 seiner Versuchspersonen hatten normale Blutzucker- und Insulinkonzentrationen, 9 eine gering gestörte Glukosetoleranz mit verzögerter, jedoch ausreichender Insulinfreisetzung (79). Der Autor vertrat die Meinung, daß nicht der Insulinspiegel, sondern eher ein pathologisches Insulin oder Insulinantagonisten Ursache der Glukoseassimilationsstörung seien (79). Pfeiffer zeigte in zwei Fällen von chronisch kalzifizierender Pankreatitis nach Sulfonylharnstoffgabe einen Anstieg der Insulinsekretion, der jedoch nach Glukosezufuhr ausblieb (70). Keller fand am nüchternen Patienten teils im Normbereich liegende, teils sogar erhöhte basale Insulinspiegel (67). Dieser widersprüchliche Befund dürfte in erster Linie darauf zurückzuführen sein, daß die Nüchternkonzentrationen des immunologisch meßbaren Insulins aufgrund ihrer unzureichenden Präzision für statistische Vergleiche nicht geeignet sind (49). Koch, der die Ergebnisse des Pankreatitidisabetes zusammenfaßte, kam zu der Ansicht,

daß alles gegen einen Insulinmangel spreche (70). Diese unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Autoren beruhen wohl in erster Linie auf der geringen Anzahl der untersuchten Probanden und den nicht vergleichbaren methodischen Voraussetzungen.

4.32 Verhalten der Blutzuckerkonzentrationen

Wie Abb. 5 zeigt, waren die zu den verschiedenen Zeitpunkten des Stimulationsversuches gemessenen Blutzuckerwerte bei den Patienten signifikant höher als bei den Kontrollpersonen. Dieser Befund korreliert mit der bei den Kranken verminderten Insulinsekretion. Berücksichtigt man die Einzelergebnisse, so wiesen 27 von 40 Patienten ein pathologisches, 5 ein fraglich pathologisches Blutzuckerverhalten auf. Als Ursache der gestörten Glukosetoleranz ist wiederum eine durch die chronische Entzündung hervorgerufene B-Zelleninsuffizienz anzunehmen.

4.4 Vergleich intravenöser und oraler Glukosebelastungen

Ob die im Zusammenhang mit gastrointestinalen Faktoren stehende Insulinsekretion auch bei Patienten mit chronischer Pankreatitis beeinträchtigt ist, war bislang nicht bekannt. Voraussetzung für die Klärung einer solchen Frage ist die Gegenüberstellung der nach intravenöser und oraler Glukosebelastung gemessenen Seruminsulinspiegel unter der Voraussetzung vergleichbarer Glykämiestimuli. Deshalb wurden bei 25 Patienten mit chronischer Pankreatitis und 15 Stoffwechselgesunden derartige Untersuchungen durchgeführt.

Wie die Abbildungen 6 und 7 zeigen, ist der Seruminsulinspiegel nach oraler Glukosegabe nicht nur bei Gesunden, sondern auch bei Patienten mit chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse signifikant höher als nach intravenöser Glukosezufuhr. Dies spricht zunächst dafür, daß auch bei chronischen Pankreatitiden Enterohormone einen zur Glukose zusätzlichen Sekretionsreiz darstellen.

Im Gegensatz zu den Gesunden, bei denen die Seruminsulinspiegel nach oraler Glukosezufuhr trotz des niedrigeren Glykämiereizes etwa doppelt so hoch waren, fanden sich bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis bei höheren Blutzuckerwerten niedrigere Seruminsulinkonzentrationen. Dies läßt den Schluß zu, daß bei diesen Patienten nicht nur die Ansprechbarkeit des Inselapparates gegenüber Glukose, sondern auch gegenüber den gastrointestinalen Hormonen vermindert ist (Abb. 6 und 7).

Die anhand der akuten Stimulationsversuche mit einmaliger Glukosegabe erhobenen Befunde konnten durch die Resultate der intragastralen und intravenösen Langzeitinfusionen bestätigt werden. Während bei den einfachen oralen und intravenösen Glukosebelastungen Versuchszeitpunkte mit gleich hohen Blutzuckerspiegeln verglichen wurden, mußte bei den Langzeitinfusionen von den nach intragastraler und intravenöser Infusion erreichten Glukosekonzentrationen ausgegangen werden, die jedoch unterschiedlich hoch waren. Trotz der verschieden starken Glykämiereize wiesen die bei den Gesunden nach intravenöser und intragastraler Glukoseinfusion gemessenen Insulinspiegel keine signifikanten Unterschiede auf (Abb. 8).

Die Wirksamkeit gastrointestinaler Faktoren kann jedoch deshalb nicht bezweifelt werden, weil die nach intra-gastraler Glukosezufuhr erreichten Blutzuckerwerte weit unter denen nach intravenöser Applikation lagen. Aus dieser Beobachtung läßt sich wieder die Schlußfolgerung ziehen, daß der viel geringere Glykämie reiz bei intra-gastraler Zufuhr des Zuckers durch Enterohormonwirkungen gesteigert wird. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen wir bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis. Auch hier war die Insulinsekretion trotz unterschiedlicher Blutzuckerspiegel nach intravenöser bzw. intragastraler Zufuhr von Glukose etwa gleich, das heißt, daß auch bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis neben der Glukose gastrointestinale Hormone an der Insulinfreisetzung beteiligt sein müssen. Das quantitative Ausmaß der Insulinsekretion war jedoch wie auch bei den akuten Versuchen wesentlich geringer als bei den gesunden Kontrollen (Abb. 8).

Die beiden Kollektive unterschieden sich auch in ihrem Glykämieverlauf (Abb. 8). Während die Blutzuckerwerte bei den Gesunden nach Erreichen einer Gipfelkonzentration allmählich wieder abfielen, blieben die Blutzuckerwerte bei den Patienten nach Erreichen des Maximums unverändert hoch. Dies läßt die Schlußfolgerung zu, daß bei den Gesunden die Glukoseutilisation die Glukosezufuhr übersteigt. Bei den Patienten dagegen wird die zugeführte Glukose infolge Insulinmangels wesentlich langsamer verwertet.

4. 5 Kombinierte B-Zellenstimulation bei Stoffwechsel-
gesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis

4. 51 Verhalten des Seruminsulins

Bei den bisherigen Stimulationsverfahren (intravenöser Tolbutamidtest, intravenöse und orale Glukosebelastungen) ergaben sich hinsichtlich des Seruminsulinstiegs zwar signifikante Unterschiede in den Mittelwerten zwischen Kontrollen und Patienten, jedoch waren innerhalb der Patientengruppen stets einige Probanden, deren Insulinwerte im Streuungsbereich der Gesunden lagen. Um nun herauszufinden, ob bei diesen wenigen Personen die Stimulierbarkeit der B-Zellen doch eine Störung aufweist, wurde die Insulinsekretion bei beiden Kollektiven nochmals geprüft, jedoch unter Anwendung einer kombinierten Stimulationstechnik, deren Effektivität weit über die eines Einzelreizes hinausgeht.

Es ist bekannt, daß sich Stimulatoren mit verschiedenen Wirkungsmechanismen wie Glukose, Tolbutamid, Glukagon und Theophyllin in ihrer betazytotropen Wirkung nicht nur addieren (109), sondern sogar potenzieren können (5).

Ryan fand bei Untersuchungen am Menschen, daß der Anstieg des Seruminsulins nach kombinierter Injektion der beiden Stimulantien Tolbutamid und Glukagon mindestens doppelt so hoch war wie der nach einem Wirkstoff allein (109). Noch höhere Seruminsulinkonzentrationen wurden nach Vorbehandlung mit oral verabreichter Glukose und nachfolgender kombinierter Injektion von 0,5 g Tolbutamid und 1 mg Glukagon erzielt (109).

Die nach Ryan angegebene Stimulationstechnik wurde von uns für die an Gesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis durchgeführten Untersuchungen in der Weise modifiziert, daß zusätzlich zu den von ihm angegebenen Glukagon- und Tolbutamidmengen nicht 75 g sondern 100 g Glukose appliziert wurden. Neben den von diesem Autor vorgeschlagenen Blutentnahmen (1, 5 und 10 Minuten nach der kombinierten Injektion von Glukagon und Tolbutamid) erfolgten in unseren Versuchen noch zwei zusätzliche nach 20 und 30 Minuten, um die Dynamik der Insulinsekretion durch weitere Punkte zu kennzeichnen (46, 47, 48).

Bei der von uns modifizierten Stimulationstechnik darf angenommen werden, daß die Kombination der drei Substanzen Glukose, Glukagon und Tolbutamid die B-Zelle nahezu maximal stimuliert, denn höhere als die angewandten Dosen führten zu keiner weiteren Sekretionssteigerung.

Wie Abb. 9 zeigt, fand sich bei Gesunden ein extremer Anstieg des Seruminsulins, und zwar bis zu 700 μ E/ml. Die Patienten mit chronischer Pankreatitis zeigten dagegen im Mittel nur einen Anstieg auf 100 μ E/ml. Dieser Befund bezieht sich nicht nur auf das Gesamtkollektiv, sondern auch auf jeden einzelnen Patienten. Insbesondere betrifft er diejenigen Kranken, die nach oraler Glukosebelastung noch eine normale Seruminsulinkonzentration aufwiesen.

Ein typischer Unterschied zwischen beiden Gruppen fand sich nicht nur hinsichtlich der Menge an freigesetzten Insulin, sondern auch im Verhalten der Sekretionsdynamik. Während die Gesunden nach steilem Anstieg einen raschen Abfall des Insulins erkennen ließen, reagierte das Pankreas der Kranken mit einer verzögerten und nach Erreichen

des Maximums über den Versuchszeitraum gleichbleibenden Insulinsekretion (Sekretionsstarre).

Dies unterstreicht die bereits mit anderen Stimulationstechniken nachgewiesene B-Zelleninsuffizienz chronischer Pankreatitiden. Die vorher auch bei oralen Glukosebelastungen beobachtete Sekretionsstarre kam beim kombinierten Stimulationsverfahren noch viel deutlicher zum Ausdruck. Anhand dieser Beobachtung ist jedoch nicht zu entscheiden, ob es sich hierbei um einen gestörten Sekretionsmechanismus oder um eine gestörte Insulinsynthese bei normalem Sekretionsmechanismus handelt. Der Befund spricht allerdings gegen einen stärkeren Verlust des Pankreas an B-Zellen als Ursache für die Sekretionsinsuffizienz. Läge ein solcher als ausschließliche Ursache vor, müßte die bei Gesunden beobachtete Sekretionsdynamik zwar nicht quantitativ aber qualitativ eine ähnliche Form zeigen.

4. 52 Verhalten des Blutzuckers

Charakteristische Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis ergaben sich auch im Verlauf der Blutzuckerkurven. Während die Kontrollgruppe nach Erreichen der Spitzenkonzentration, die bei 153 mg% lag, einen deutlichen Abfall der Glukosekonzentration zeigte, stiegen die Blutzuckerwerte der Patienten bis zum Versuchsende weiter an. Die mittlere maximale Konzentration betrug 238 mg%. Dieser pathologische Befund korreliert mit der bei den Kranken beobachteten Sekretionsstarre des immunologisch meßbaren Insulins. Als Ursache ist wiederum eine B-Zelleninsuffizienz anzunehmen.

4.6 Diagnostische Kriterien für die B-Zelleninsuffizienz bei chronischen Pankreatitiden

Aus den bisher diskutierten Ergebnissen lassen sich auch diagnostische Möglichkeiten zur Erkennung einer insulinären Insuffizienz bei chronischen Pankreatitiden ableiten. Während der bei chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse außerordentlich selten vorkommende manifeste Diabetes keine diagnostischen Schwierigkeiten bereitet, ist der häufiger auftretende latente Diabetes nur durch geeignete Provokationsmethoden zu erfassen. Für diagnostische Zwecke wurde bisher zumeist das Verhalten der Blutzuckerkonzentrationen nach Belastung mit oral verabreichter Glukose bewertet (9, 27, 85). Rückschlüsse auf die Insulinsekretion waren daher nicht ohne weiteres möglich. Deshalb erschien es wichtig, die zum Blutzucker simultan bestimmten Seruminsulinkonzentrationen unter den Bedingungen der verschiedenen B-Zellenstimulationen zu prüfen und zueinander in Beziehung zu setzen.

Da sich sowohl nach Tolbutamid als auch nach intravenöser und oraler Glukosebelastung immer einige Patienten wie Stoffwechselgesunde verhielten, nach kombinierter B-Zellenstimulation mit Glukose, Glukagon und Tolbutamid aber stets weniger Insulin freisetzten als die Kontrollpersonen, wurde letztere Methode auf ihren diagnostischen Wert untersucht, indem die maximalen Insulindifferenzen sowie die Perley- und Seltzer-Indices (Abb. 10, 11, 12) bei Gesunden und Kranken berechnet wurden.

Wie die Abbildungen 10, 11 und 12 zeigen, hatte sich die Differenz zwischen der basalen und der während des Testes erreichten maximalen Insulinkonzentration am besten bewährt. Hierbei fanden sich keine Überschneidungen zwischen den Werten der Patienten und denen der Kontrollpersonen. Gleich-

wertige diagnostische Parameter stellen die Perley-Indices nach 35 und 40 Minuten dar. Brauchbar sind aber auch die 30- und 50-Minuten-Perley-Indices, sowie die 30- und 50-Minuten-Seltzer-Indices, deren diagnostische Treffsicherheit mehr als 95 % betrug.

Die von mehreren Autoren teilweise widersprüchlichen Angaben über das Verhalten des Seruminsulins bei chronischer Pankreatitis beruhen vermutlich darauf, daß ähnlich wie bei einigen von unseren Patienten mit den klassischen Stimulationsmethoden (oraler und intravenöser Glukosetoleranztest, Tolbutamidtest) noch keine Störungen der Insulinsekretion zu beobachten waren, die aber nach Anwendung des hier angegebenen maximalen Stimulationsverfahrens (kombinierte Methode mit Glukose, Glukagon und Tolbutamid) möglicherweise zu erfassen gewesen wären.

Für den Kliniker ergibt sich aus diesen Untersuchungen die Konsequenz, mehr als bislang auf die Zeichen der inkretorischen Insuffizienz bei chronischen Pankreatitiden zu achten. Daß hierzu die kombinierte B-Zellenstimulation am besten geeignet ist, geht daraus hervor, daß, wie oben gezeigt, mehrere diagnostische Parameter dieses Verfahrens keine Überschneidungen zwischen Kranken und gesunden Kontrollpersonen ergaben. Auch im Hinblick auf die Prognose und Behandlung ist die Beurteilung der sekretorischen Kapazität des Inselorgans von Bedeutung. Für Patienten, bei denen eine Operation erforderlich ist, ergibt sich die Möglichkeit, das sekretorische Potential der B-Zellen vor und nach dem operativen Eingriff zu untersuchen und wenn nötig, entsprechende Maßnahmen zur Therapie der insulären Insuffizienz einzuleiten.

Dieses maximale Stimulationsverfahren läßt sich nicht nur für diagnostische Zwecke bei Patienten mit chronischer Pankreatitis anwenden, sondern dürfte ebenso gut für die Frühdiagnostik diabetischer Stoffwechselstörungen anderer Genese geeignet sein.

5. Zusammenfassung

Bei insgesamt 99 stationär aufgenommenen Patienten mit chronischer Pankreatitis und 75 stoffwechselgesunden Kontrollpersonen wurde die B-Zellenfunktion der Langerhans' schen Inseln unter verschiedenen Stimulationsbedingungen geprüft. Angewandt wurden sowohl die klassischen Methoden, die zur Prüfung der Glukosetoleranz dienen (intravenöse Glukosebelastung nach Conard, einzeitige orale Belastung mit Glukose, Tolbutamidtest), als auch modifizierte Techniken (kombinierte Stimulation mit Glukose, Glukagon und Tolbutamid, intragastrale und intravenöse Langzeitinfusionen), um möglichst detaillierte Aussagen über das Verhalten der Insulinsekretion bei chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse zu gewinnen. Im einzelnen wurden folgende Resultate erzielt:

1. Die bei Kranken und Gesunden nach intravenöser Glukosegabe gemessenen Insulinkonzentrationen wiesen beträchtliche Unterschiede auf. Im Gegensatz zu den Stoffwechselgesunden war der Anstieg des Seruminsulins bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis wesentlich geringer. Die Spitzenkonzentration betrug bei den Kontrollpersonen 76 $\mu\text{E/ml}$, bei den Kranken dagegen nur 27 $\mu\text{E/ml}$. Zudem fanden sich auch Unterschiede im Verlauf der Seruminsulinkurven; während der Insulinspiegel bei den Gesunden nach Überschreiten des Maximums einen kontinuierlichen Abfall zeigte, fielen die Seruminsulinwerte der Patienten nur geringfügig ab.

Es wird angenommen, daß die bei den Pankreatitiden auf Glukosereiz sehr niedrigen Seruminsulinkonzentrationen mit größter Wahrscheinlichkeit Ausdruck einer

verminderten Stimulierbarkeit des Inselapparates der chronisch entzündeten Bauchspeicheldrüse sind.

Gegenüber gesunden Kontrollpersonen war die periphere Glukoseaufnahme bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis verzögert.

2. Die intravenöse Applikation von Tolbutamid, das die Insulinsekretion auf eine prinzipiell andere Art als Glukose stimuliert, führte bei den Gesunden zu einer primären Insulinfreisetzung von durchschnittlich 65 $\mu\text{E}/\text{ml}$. Demgegenüber war der bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis gemessene Anstieg von nur 15 $\mu\text{E}/\text{ml}$ außerordentlich gering. Der Befund weist ebenfalls auf eine sekretorische Insuffizienz der Langerhans' schen B-Zellen hin.

Während die Serumglukosekonzentrationen nach Tolbutamidreiz bei den gesunden Kontrollpersonen einen deutlichen Abfall und nach 30 Minuten einen Wiederanstieg erkennen ließen, fielen die Blutzuckerwerte bei den Patienten nur wenig ab - ein Befund, der durch die viel geringere Insulinfreisetzung der Kranken hinreichend erklärt ist.

3. Auch nach oralen Glukosebelastung war die Insulinsekretion bei den Patienten gegenüber den gesunden Kontrollpersonen um ca. 50 % vermindert. Als Ursache dieses Befundes wird eine bei den Patienten herabgesetzte Ansprechbarkeit des Inselapparates sowohl gegenüber Glukose als auch gegenüber gastrointestinalen Hormonen diskutiert.

Die nach oraler Glukosegabe bei den Patienten erreichten Blutzuckerwerte lagen im Mittel signifikant über denen der Kontrollpersonen, vermutlich als Folge der verminderten Insulinsekretion. Unter Berücksichtigung der Einzelergebnisse war die Glukosetoleranz bei 27 von 40 Patienten pathologisch, bei 5 weiteren fraglich pathologisch, bei 8 Probanden normal.

4. Der bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit chronischer Pankreatitis durchgeführte Vergleich oraler und intravenöser Glukosebelastungen ergab, daß Entero- hormone zwar auch bei chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse an der B-Zellenstimulation beteiligt sind, ihre Wirkung auf die Insulinsekretion jedoch im Vergleich zu den Stoffwechselgesunden deutlich herabgesetzt ist.

Die Ergebnisse der intrastralen und intravenösen Langzeitinfusionen weisen ebenfalls darauf hin, daß die Stimulierbarkeit des Inselapparates durch gastrointestinale Faktoren bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis erheblich vermindert ist.

5. Die kombinierte Anwendung der drei Stimulantien Glukose, Glukagon und Tolbutamid führte bei den gesunden Kontrollen zu einem extremen Anstieg des immunologisch meßbaren Insulins auf durchschnittlich 700 μ E/ml, bei den Patienten dagegen nur auf 100 μ E/ml. Dieser unter maximalen Stimulationsbedingungen erhobene Befund weist erneut auf eine bei chronischen Pankreatitiden stark herabgesetzte sekretorische Kapazität des Inselorgans hin.

Im Gegensatz zu den anderen Stimulationstechniken, bei denen sich einige unserer Patienten wie Gesunde verhielten, fand sich nach maximaler Stimulation der B-Zellen bei allen Pankreatitiden eine gegenüber dem Kontrollkollektiv verminderte Insulinsekretion.

6. Da bei Anwendung der kombinierten B-Zellenstimulation die an Patienten und Kontrollpersonen erhobenen Befunde keine Überschneidungen ergaben, wurde geprüft, ob dieses Verfahren für klinisch-diagnostische Zwecke, insbesondere zur Erkennung einer B-Zelleninsuffizienz bei chronischen Pankreatitiden geeignet ist. Hierbei zeigte sich, daß die während der Stimulation gemessenen maximalen Insulindifferenzen sowie die 35- und 40-Minuten-Perley-Indices ($\frac{\text{IMI}}{\text{Glukose}}$) eine diagnostische Treffsicherheit von 100 % aufwiesen. Brauchbar waren auch die 30- und 50-Minuten-Perley-Indices sowie die 35- und 50-Minuten-Seltzer-Indices ($\frac{\Delta \text{IMI}}{\Delta \text{Glukose}}$), deren diagnostische Treffsicherheit mehr als 95 % betrug.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, daß bei Patienten mit chronischer Pankreatitis neben den Zeichen der exkretorischen Insuffizienz auch in jedem einzelnen Falle solche der inkretorischen Insuffizienz vorliegen, die anhand der genannten diagnostischen Parameter nachzuweisen sind.

6. Literatur

1. Adlung, J., Ch. Otte, H. Uthgenannt:
Über die Altersabhängigkeit der Kohlenhydrattoleranz
und Insulinsekretion.
Schweiz. med. Wschr. 102, 726-730 (1972)
2. Ammann, R. :
Die chronische Pankreatitis.
Dtsch. med. Wschr. 95, 1-7 (1970)
3. Ammon, H. P. T. , J. Steinke:
6-Aminonicotinamide (6-AN) as a diabetogenic agent.
In vitro and in vivo studies in the rat.
Diabetes 21, 143-148 (1972)
4. Ammon, H. P. T. , J. Steinke:
Effect of 6-Aminonicotinamide on insulin release and
C-14 glucose oxidation by isolated pancreatic rat islets:
difference between glucose, tolbutamide and amino-
phylline.
Endocrinology 91, 33-38 (1972)
5. Ammon, H. P. T. :
Persönliche Mitteilung.
6. Anderson, M. F. , S. H. H. Davison, A. P. Dick,
C. N. Hales, J. Owens:
Plasma insulin in pancreatic disease.
Gut 11, 524-531 (1970)

7. Arnoud, Y., R. Bellens, V. Conard, J. R. M. Franckson, P. Mainguet:
Influences of the intestinal absorption of glucose on the major components of the glycoregulation in anesthetized dogs.
Metabolism 14, 166-185 (1965)
8. Bank, S., W. P. U. Jackson, P. Keller, I. N. Marks:
Serum-insulin response in "pancreatic-diabetes".
Postgrad. Med. J. 44, 214-217 (1968)
9. Bartelheimer, H.:
Klinik der akuten und chronischen Pankreatitis.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 759-772 (1964)
10. Barthelheimer, H.:
Pankreasinsuffizienz.
In: L. Demling, Klinische Gastroenterologie, Bd. II,
Thieme, Stuttgart 1972
11. Becker, V.:
Sekretionsstudien am Pankreas.
Thieme, Stuttgart 1957
12. Becker, V.:
Pathogenese und pathologische Anatomie der chronischen Pankreatitis.
Schweiz. med. Wschr. 100, 1194-1200 (1970)
13. Bibergeil, H.:
Untersuchungen zum Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels bei der Toxinpankreatitis des Kaninchens.
Z. Gastroent. 4, 352-359 (1966)

14. Bottermann, P., K. Schwarz, M.M. Forell,
H. Stahlheber, A. Souvatzoglou:
Stimulierung der Insulinsekretion durch Sekretin
beim Menschen.
Klin. Wschr. 45, 52-53 (1967)
15. Boyns, D.R., R.J. Jarrett, H. Keen:
Intestinal hormones and plasma insulin: an
insulintropic action of secretin.
Brit.med.J. 2, 676-678 (1967)
16. Büttner, H.:
Statistische Qualitätskontrolle in der klinischen
Chemie.
Z. Klin. Chem. 5, 41-48 (1967)
17. Büttner, H., D. Stamm:
Qualitätskontrolle klinisch-chemischer Unter-
suchungen.
Z. Klin. Chem. 4, 303-306 (1966)
18. Campell, R.C.:
Statistische Methoden für Biologie und Medizin.
Thieme, Stuttgart 1971
19. Cerasi, E., R. Luft:
The plasma insulin response to glucose infusion in
healthy subjects and in diabetic mellitus.
Acta endocr. (Kbh) 55, 278-304 (1967)

20. Cerasi, E., R. Luft:
Insulin response to glucose infusion in diabetic and
non-diabetic monozygotic twin pairs. Genetic control
of insulin response.
Acta endocr. (Kbh) 55, 330-345 (1967)
21. Curry, D.L., L.L. Bennett, G.M. Grodsky:
Dynamics of insulin secretion by the perfused rat
pancreas.
Endocrinology 83, 572-584 (1968)
22. Chisholm, D.J., J.D. Young, L. Lazarus:
The gastrointestinal stimulus to insulin release.
J. clin. Invest. 48, 1353-1460 (1969)
23. Classen, M., H. Koch, L. Demling:
Diagnostische Bedeutung der endoskopischen Kontrast-
darstellung des Pankreasgangsystems.
Leber Magen Darm 2, 79-81 (1972)
24. Classen, M., H. Koch, P. Fröhmann, W. Grabner,
L. Demling:
Results of retrograde pancreaticography.
Acta gastroent. Japon. 7, 131-136 (1972)
25. Conard, V., E. Rasio, J.R.M. Franckson:
Physiological interpretations of glucose tolerance tests.
In: E.F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus,
Bd. II, J.F. Lehmanns Verlag, München 1971

26. Creutzfeldt, W., H. D. Söling:
Orale Diabetestherapie und ihre experimentellen
Grundlagen.
Ergebn. Inn. Med. 15, 1-213 (1960)
27. Creutzfeldt, W. :
Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des exo-
krinen Pankreas.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 781-801 (1964)
28. Creutzfeldt, W., H. Schmidt:
Aetiology and pathogenesis of pancreatitis
(Current concepts).
Scand. J. Gastroent., Suppl. 6, 47-62 (1970)
29. Crockford, P. M., D. Porte Jr., F. C. Wood Jr.,
R. H. Williams:
Effect of glucagon on serum insulin, plasma glucose
and free fatty acids in man.
Metabolism 15, 114-122 (1966)
30. Czyzyk, A. :
Belastungsteste mit Hormonen und Sulfonylharn-
stoffen.
In: E. F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus,
Bd. II, J. F. Lehmanns Verlag, München 1971
31. Deyhle, P., J. Fumagalli, C. Paez, S. Jenny,
B. Preter, M. Jenny, R. Ammann:
Klinischer Wert der endoskopischen retrograden
Pankreato-Cholangiographie.
Dtsch. med. Wschr. 97, 1139-1141 (1972)

32. Doerr, W.:
Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 718-758 (1964)
33. Domschke, W., H. Goebell, W. Rick, R. Ammann,
F. Kapp, H. Schmidt, D. Bergner, M. Classen,
L. Demling:
Funktionsdiagnostik des exokrinen Pankreas.
Leber Magen Darm 2, 91-92 (1972)
34. Dupré, J.:
An intestinal hormone affecting glucose disposal in man.
Lancet II, 672-673 (1964)
35. Dupré, J., J.C. Beck:
Stimulation of release of insulin of an extract of
intestinal mucosa.
Diabetes 15, 555-559 (1966)
36. Dupré, J., L. Rojas, J.J. White, R.H. Unger,
J.C. Beck:
Effects of secretin on insulin and glucagon in portal and
peripheral blood in man.
Lancet II, 26-27 (1966)
37. Dupré, J., J.D. Curtis, R.H. Unger, R.W. Waddell,
J.C. Beck:
Effects of secretin, pancreozymin, or gastrin on the
response of the endocrine pancreas to administration
of glucose or arginine in man.
J. clin. Invest. 48, 745-757 (1969)

38. Elrick, H., L. Stimmler, C.J. Hlad, Y. Arai:
Plasma insulin response to oral and intravenous
glucose administration.
J. clin. Endocr. 24, 1076-1082 (1964)

39. Forell, M.M., H. Stahlheber, M. Otte:
Erkrankungen der Verdauungsorgane und ihr Einfluß
auf die Pankreassekretion.
Dtsch. med. Wschr. 94, 1097-1101 (1969)

40. Förster, H., H. Mehnert:
Kohlenhydratstoffwechsel. In: Klinische Patho-
physiologie, Hrsg. W. Siegenthaler, Thieme,
Stuttgart 1970

41. Fumagalli, J., B. Hammer, W. Wirth, R. Ammann:
Klinische und radiologische Befunde bei der chronisch
verkalkenden Pankreatitis.
Schweiz. med. Wschr. 102, 1316-1318 (1972)

42. Geigy, J.R. AG:
Wissenschaftliche Tabellen, Basel 1960

43. Goberna, R., R.D. Fussgänger, S. Raptis, M. Telib,
E.F. Pfeiffer:
The role of the exocrine pancreas in the stimulation of
insulin secretion by intestinal hormones - II. Insulin
responses to secretin and pancreozymin in experimentally-
induced pancreatic exocrine insufficiency.
Diabetologia 7, 68-72 (1971)

44. Goebell, H. :
Diagnostische Möglichkeiten mit der Bestimmung von
Amylase und Lipase in Körperflüssigkeiten.
Internist 11, 117-122 (1970)
45. Goldberg, D.M., J.K. Sale, N. Fawcett, K.G. Wormsley:
Trypsin and Chymotrypsin as aids in the diagnosis of pan-
creatic disease.
Amer.J. dig. Dis. 17, 780-792 (1972)
46. Grabner, W., D. Bergner, H. Scharrer, B. Sommer,
G. Berg:
Untersuchungen zur B-Zellenstimulation der Bauchspeichel-
drüse bei Stoffwechselgesunden.
Klin. Wschr. 49, 763-765 (1971)
47. Grabner, W., D. Bergner, H. Scharrer, B. Sommer,
G. Berg:
B-Zellenstimulation bei chronischer und chronisch rezidi-
vierender Pankreatitis.
Klin. Wschr. 49, 765-767 (1971)
48. Grabner, W., H. Scharrer, P. Strigl, J. Phillip, B. Sommer,
D. Bergner, G. Berg:
Insulinreserven bei chronischen Pankreaserkrankungen.
Vortrag auf dem 7. Kongreß der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft, Bad Nauheim, 4. - 6. Mai 1972
49. Grabner, W., D. Bergner, B. Sommer:
Über die Zuverlässigkeit radioimmunologischer Insulinbe-
stimmungen.
Schweiz. Med. Wschr. (1973) in Druck

50. Grabner, W., J. Phillip, P. Strigl:
The diagnostic value of oral glucose tolerance test and
combined B-cell-stimulation in chronic pancreatitis.
Amer.J. dig. Dis. (1973) in Druck
51. Grafe, E., F. Meythaler:
Beitrag zur Kenntnis der Regulation der Insulinproduk-
tion. I. Mitt.: Der Traubenzucker als Hormon für die
Insulinabgabe.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 125,
181-192 (1927)
52. Grossman, M.I.:
Gastrointestinal hormones: some thoughts about clinical
applications.
Scand.J. Gastroent. 7, 97-104 (1972)
53. Gülzow, M., H. Bibergeil:
Coma diabeticum durch Pankreasnekrose.
Med. Klin. 62, 496-499 (1967)
54. Gülzow, M.:
Biochemie des Pankreas (einschließlich der endokrinen
Funktion) als Basis diagnostischer Möglichkeiten.
In: L. Demling, Klinische Gastroenterologie, Bd. II,
Thieme, Stuttgart 1972
55. Haemmerli, U.P., M.L. Hefti:
Chronische Pankreatitis.
Z. Gastroent. 1, 27-35 (1963)

56. Heard, C.R.C., P.A.J. Henry:
Glucose tolerance and insulin sensitivity.
Clin.Sc. 37, 37-44 (1969)
57. Hegemann, G., H. Bunte:
Chirurgische Therapie bei Pankreaserkrankungen.
In: L. Demling, Klinische Gastroenterologie,
Bd. II, Thieme, Stuttgart 1972
58. Heller, H.:
Über das insulotrope Hormon der Darmschleimhaut
(Duodenin).
Arch. exp. Path. u. Pharm. 177, 127-133 (1935)
59. Hellmann, B., J. Sehlin, J.B. Täljedal:
The pancreatic β -cell recognition of insulin
secretagogues - II. Site of action of tolbutamide.
Biochem. biophys. Res. Commun. 45, 1384-1388 (1971)
60. Hindberg, I., B. Enk, I. Persson:
Insulin stimulation by secretin in diabetics. Effects of
repeated and varied doses.
Horm. Metab. Res. 2, 131-134 (1970)
61. Joffe, B.I., S. Bank, W.P.U. Jackson, P. Keller,
I.G. O'Reilly:
Insulin reserve in patients with chronic pancreatitis.
Lancet II, 890-892 (1968)

62. Jung, K. J., H.-J. Hahn, R. Arendt, H. Vogler,
R. Michael:
Insulinfreisetzung durch Pentagastrin beim Menschen
und an der isolierten Langerhans' schen Insel der
Maus.
Dtsch.-Gesundh.-Wes. 26, 2406-2409 (1971)
63. Kaess, H., W. Brech, G. Schlierf:
Der Einfluß von Glukagon auf die exokrine und endokrine
Pankreasfunktion.
Klin. Wschr. 46, 1314-1315 (1968)
64. Kaess, H., G. Schlierf:
Veränderungen des Blutzuckers und der Plasmainsulिन-
konzentration nach Stimulierung der endogenen Sekretin-
freisetzung.
Diabetologia 5, 228-232 (1969)
65. Kaess, H., G. Schlierf, J. G. von Mickulicz-Radecki:
Effect of intraduodenal installation of hydrochloric acid
on plasma insulin levels of patients with portocaval
shunt.
Metabolism 19, 214-218 (1970)
66. Keston, A.:
Abstr. of Papers, 129th Meeting Amer. Chem. Soc. 1956,
690
67. Keller, P., S. Bank, W.P.U. Jackson, I.N. Marks,
I. G. O'Reilly:
Plasma-insulin levels in "pancreatic diabetes".
Lancet II, 1211-1213 (1965)

68. Kikuchi, M., T. Kuzuya, T. Ide:
Plasma-insulin response to intravenous administration
of tetragastrin (C-terminal tetrapeptide amide of
gastrin) in man.
Metabolism 20, 433-445 (1971)
69. Kipnis, D. M. :
Nutrient regulation of insulin secretion in human sub-
jects.
Diabetes 21, 606-616 (1972)
70. Koch, E. :
Pankreatitis und Diabetes.
In: E. F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus,
Bd. II, J. F. Lehmanns Verlag, München 1971
71. Knick, B. :
Diabetes-Diagnostik.
Definitionen und Klassifikation des Diabetes mellitus.
Aus der "Studienreihe Boehringer-Mannheim",
Mannheim 1967
72. London, E. S., N. Kotschneff:
Der Mechanismus der alimentären Hyperglykämie.
I. Mitteilung: Die Rolle der Zuckerresorption aus dem
Darm und der Inkretion des Pankreas,
Z. ges. exp. Med. 101, 767-775 (1937)
73. Loubatières, A. :
The hypoglycemic sulfonamides: history and development
of the problem from 1942 to 1945.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 4 (1957)

74. Loubatières, A. :
Etude physiologique et pharmacodynamique de certains
dérivés sulfamidés hypoglycémiants.
Arch.Int.Physiol. 54, 174 (1946 b)
75. Mahler, R.J., H. Weisberg:
Failure of endogenous stimulation of secretin and
pancreozymin release to influence serum-insulin.
Lancet I, 448-451 (1968)
76. Matschinsky, F.M., R. Landgraf, J. Ellermann,
J. Kotler-Brajtburg:
Glucoreceptor mechanisms in islets of Langerhans.
Diabetes 21, 555-569 (1972)
77. McIntyre, N., C.D. Holdsworth, D.S. Turner:
New interpretation of oral glucose tolerance.
Lancet II, 20-21 (1964)
78. McIntyre, N., C.D. Holdsworth, D.S. Turner:
Intestinal factors in the control of insulin secretion.
J.clin.Endocr. 25, 1317-1324 (1965)
79. McKiddie, M.T., K.D. Buchanan, G.C. McBain,
G. Bell:
The insulin response to glucose in patients with
pancreatic disease.
Postgrad.Med.J. 45, 726-728 (1969)

80. Mehnert, H., G. Schäfer, G. Kaliampetsos, K. Stuhl-
fauth, W. Engelhardt:
Die Insulinsekretion des Pankreas bei extrakorporaler
Perfusion. II. Mitt.: Durchströmung der Bauchspeichel-
drüse mit Periston, Glukose, Carbutamid und Biguaniden.
Klin. Wschr. 40, 1146 (1962)
81. Melani, F.:
Die radioimmunologische Bestimmung des Insulins.
In: E. F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. II,
J. F. Lehmanns Verlag, München 1971
82. Meyer-Burg, J.:
Die laparoskopische Inspektion, Palpation und Biopsie des
Pankreas.
Leber Magen Darm 2, 93-94 (1972)
83. Moody, A. J., J. Markussen, A. Schaich Fries,
C. Steenstrup, F. Sundby:
The insulin releasing activities of extracts of pork in-
testine.
Diabetologia 6, 135-140 (1970)
84. Moore, B., E. S. Edie, J. H. Abram:
On the treatment of diabetes mellitus by acid extract
of duodenal mucous membrane.
Biochem. J. 1, 28-38 (1906)
85. Müller-Wieland, K.:
Analyse der Klinik der chronischen Pankreatitis.
Z. klin. Med. 158, 371-398 (1965)

86. Niemann, E.:
Arbeitsanleitung zum Radioimmunbesteck Insulin der
Farbwerke Hoechst AG, 1970
87. Nikkilä, E. A., M. R. Taskinen, T. A. Miettinen,
R. Pelkonen, H. Poppius:
Effect of muscular exercise on insulin secretion.
Diabetes 17, 209-218 (1968)
88. Ohgawara, H., Y. Mizuno, Y. Tasaka, K. Kosaka:
Effect of the C-terminal tetrapeptide amide of
gastrin on insulin secretion in man.
J. clin. Endocr. 29, 1261-1262 (1969)
89. Ohlsén, P.:
Endocrine and exocrine pancreatic function in
pancreatitis.
Acta. med. scand., Suppl. 484, 1-99 (1968)
90. Palme, G., J. Meyer-Burg, D. Petzold:
Klinische Aspekte zur Diagnostik von Pankreaser-
krankungen.
Dtsch. med. J. 23, 421-423 (1972)
91. Perley, M., D. Kopris:
Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide
of normal weight and obese diabetic and nondiabetic
subjects.
Diabetes 15, 867-874 (1966)

92. Perley, M.J., D.M. Kipnis:
Plasma insulin responses to oral and intravenous
glucose: studies in normal and diabetic subjects.
J.clin.Invest. 46, 1954-1962 (1967)
93. Peters, N., A.P. Dick, C.N. Hales, D.H. Orrell,
M. Sarnet:
Exocrine and endocrine pancreatic function in
diabetes mellitus and chronic pancreatitis.
Gut 7, 277-281 (1966)
94. Petzold, D., J. Meyer-Burg, G. Palme:
Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des exkre-
torischen Pankreas.
Dtsch.med.J. 23, 424-427 (1972)
95. Pfeiffer, E.F., M. Telib, J. Ammon, F. Melani,
H. Ditschuneit:
Direkte Stimulierung der Insulinsekretion in vitro
durch Sekretin.
Dtsch.med.Wschr. 90, 1663-1669 (1965)
96. Pfeiffer, E.F., S. Raptis:
Intestinale Hormone und Insulinsekretion.
Klin.Wschr. 46, 337-342 (1968)
97. Pfeiffer, E.F., K. Schöffling, H. Ditschuneit:
Der Wirkungsmechanismus der oralen Antidiabetica.
In: E.F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus,
Bd. I, J.F. Lehmanns Verlag, München 1969

98. Pfeiffer, E.F., R. Ziegler:
Die Inselzellhormone: Insulinsekretion in vivo
(tierexperimentelle Befunde).
In: E.F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus,
Bd. I, J.F. Lehmanns Verlag, München 1969
99. Pfeiffer, E.F.:
Statik und Dynamik der Insulinsekretion bei Diabetes,
Proto-Diabetes und Adipositas.
In: E.F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus,
Bd. II, J.F. Lehmanns Verlag, München 1971
100. Pfeiffer, E.F., R. Ziegler:
Intestinale Hormone.
In: E.F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus,
Bd. I, J.F. Lehmanns Verlag, München 1969
101. Raptis, S., K.E. Schröder, G. Rothenbuchner,
E.F. Pfeiffer:
Effect of the gastrointestinal hormones secretin and
cholecystokinin on insulin and glucagon release in
healthy and diabetic subjects.
Israel J. med. Sci. 8, 769-770 (1972)
102. Rasio, E.A., G.J. Hill, J.S. Soeldner, M.G. Herrera:
Effect of pancreatectomy on glucose tolerance and extra-
cellular fluid insulin in the dog.
Diabetes 16, 551-556 (1967)

103. Rehfeld, J. F. :
Effect of gastrin and its C-terminal tetrapeptide
on insulin secretion in man.
Acta endocr. (Kbh) 66, 169-176 (1971)
104. Rehfeld, J. F., F. Stadil:
Effect of endogenous and exogenous gastrin on the
secretion of insulin in man.
Israel J. med. Sci. 8, 761-763 (1972)
105. Rehfeld, J. F. :
Gastrointestinal hormones and insulin secretion.
Scand. J. Gastroent. 7, 289-292 (1972)
106. Rettenmaier, G. :
Technik und Ergebnisse der sonographischen
Pankreasdiagnostik.
Leber Magen Darm 2, 88-90 (1972)
107. Rick, W. :
Der Secretin-Pankreozymin-Test in der Diagnostik
der Pankreasinsuffizienz.
Internist 11, 110-117 (1970)
108. Ritter, U. :
Erkrankungen des exkretorischen Pankreas.
Thieme, Stuttgart 1971

109. Ryan, W. G., A. F. Nibbe, Th. B. Schwartz:
Beta-cytotrophic effects of glucose, glucagon and
tolbutamide in man.
Lancet I, 1255-1256 (1967)
110. Sachs, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969
111. Sarles, H., J. C. Sarles:
Chronische alkoholische Pankreatitis - Chronische
calcifizierende Pankreatitis.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 70, 773-780 (1964)
112. Sarles, H.:
Etiopathogénie des pancréatites chroniques.
Schweiz. med. Wschr. 100, 1190-1194 (1970)
113. Sarles, H., J. C. Sarles, C. Guen, A. Gerolami:
Primär chronische Pankreatitiden.
In: L. Demling, Klinische Gastroenterologie, Bd. II,
Thieme, Stuttgart 1972
114. Scriba, P. C., K. Schwarz, G. G. Hofmann:
Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des
latenten Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 91, 753-763 (1966)

115. Seltzer, H. S., E. W. Allen, A. L. Herron,
M. T. Brennan:
Insulin secretion in response to glycemic stimulus:
Relation of delayed initial release to carbohydrate in-
tolerance in mild diabetes mellitus.
J. clin. Invest. 46, 323-335 (1967)
116. Siegal, A. M., R. A. Kreisberg, W. CrawfordOwen,
O. J. Fox:
Some aspects of "Acute phase" insulin release in
healthy subjects.
Diabetes 21, 157-162 (1972)
117. Singleton, J. W. :
Humoral effects of the pancreas upon the gastroin-
testinal tract.
Gastroenterology 56, 342-362 (1969)
118. Simon, E., P. F. Kraicher:
The blockade of insulin secretion by mannoheptulose.
Israel J. med. Sci. 2, 785 (1966)
119. Stange, K., H. -J. Henning:
Formeln und Tabellen der mathematischen Statistik.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1966
120. Steinke, J., Tehmi N. Patel, H. P. T. Ammon:
Relationship between glucose- and tolbutamide-induced
insulin release and insulin content in single pancreatic
rat islets.
Metabolism 21, 465-470 (1972)

121. Strauzenberg, S.E., H. Haller:
Zum heutigen Stand der Kenntnisse und Anschauungen über den Wirkungsmechanismus der peroralen Antidiabetica aus der Sulfonylharnstoffreihe.
C.F. Boehringer und Söhne GmbH, Mannheim,
Sonderausgabe in der Reihe "diarium diabeticum",
1965
122. Sum, P.T., R.M. Preshaw:
Intraduodenal glucose infusion and pancreatic secretion in man.
Lancet II, 340-341 (1967)
123. Unger, R.H., L.L. Madison:
A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus: evaluation of intravenous tolbutamide response test.
Diabetes 7, 455-461 (1958)
124. Unger, R.H., H. Ketterer, A. Eisentraut, J. Dupré:
Effect of secretin on insulin secretion.
Lancet II, 24-26 (1966)
125. Unger, R.H., H. Ketterer, J. Dupré, A.M. Eisentraut:
The effects of secretin, pancreozymin, and gastrin on insulin and glucagon secretion in anesthetized dogs.
J. clin. Invest. 46, 630-645 (1967)

126. Weber, B.:
Plasmainsulin bei Kindern - Klinische Studien
bei stoffwechselgesunden, adipösen und diabetischen Probanden.
Enke, Stuttgart 1971
127. Weber, E.:
Grundriß der biologischen Statistik.
Fischer, Stuttgart 1967
128. Weinges, K.F., H. Maske:
Die Inselzellhormone: Sekretion und Stoffwechsel
des Glukagons.
In: E.F. Pfeiffer, Handbuch des Diabetes mellitus,
Bd. I, J.F. Lehmanns Verlag, München 1969
129. Weinges, K.F.:
Glucagon.
Thieme, Stuttgart 1968
130. Wormsley, K.G., D.M. Goldberg:
The interrelationships of the pancreatic enzymes.
Gut 13, 398-412 (1972)
131. Yalow, R.S., S.A. Berson:
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.
J.clin.Invest. 39, 1157-1175 (1960)
132. Zunz, E., J.C.R. LaBarre:
Hyperinsulinémie, consécutive à l'injection de
solution de sécrétine non hypotensive.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 98, 1435-1438 (1928)

7. Tabellenanhang

Tab. 1 A

Kasuistik von 99 Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Patient Nr.	Name	Alter (Jahre)	Geschlecht	Körper- gewicht (kg)	Körper- größe (cm)	Krankheits- dauer (Jahre)	Familiäre		Ätiologische Faktoren		sonstige
							Diabetes- Belastung		Alkohol (80 g/Tg)	Gallenwegs- erkrankungen	
1	G.M.	44	m.	77	168	5	+		+	-	-
2	H.K.	57	m.	40	150	8	+		-	+	-
3	G.H.J.	23	m.	64	152	2	-		+	+	-
4	K.F.	42	m.	69	176	18	-		-	+	-
5	D.W.	58	m.	69	168	2	-		+	-	-
6	W.C.	55	m.	68	180	10	-		-	+	-
7	R.H.	30	m.	85	176	5	-		+	+	-
8	R.O.	31	m.	40	166	5	-		+	-	-
9	M.G.	41	m.	48	167	13	-		+	-	Hyperlipidämie
10	H.G.	23	m.	52	163	2	-		-	-	-
11	U.R.	38	m.	72	172	3	-		-	-	-
12	H.P.	31	m.	65	171	3	-		-	+	-
13	H.E.	40	m.	53	169	5	-		-	-	-
14	S.K.	30	m.	73	182	4	+		+	+	-
15	K.H.	58	m.	65	176	9	-		+	-	-
16	L.W.	34	m.	52	159	10	-		+	+	-
17	D.W.	41	m.	62	170	12	-		+	-	-

+ nachweisbar

- nicht nachweisbar

Tab. 1 A

Kasuistik von 99 Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Patient Nr.	Name	Alter (Jahre)	Geschlecht	Körper- gewicht (kg)	Körper- größe (cm)	Krankheits- dauer (Jahre)	Familiäre Diabetes- Belastung	Ätiologische Faktoren Alkohol (80 g/Tg)	Gallenwegs- erkrankungen	sonstige
18	H. J.	27	m.	71	174	6	-	+	-	-
19	H. W.	32	m.	66	180	8	-	+	+	-
20	B. D.	42	m.	77	185	12	-	-	+	-
21	H. H.	62	m.	82	178	4	-	-	+	-
22	S. R.	40	m.	55	181	4	-	-	+	-
23	W. R.	40	m.	52	166	3	-	+	+	B-II-Resektion
24	J. G.	48	m.	76	168	6	-	-	-	-
25	B. S.	42	m.	72	176	2	-	-	-	-
26	A. A.	40	m.	41	158	6	-	+	-	-
27	M. E.	30	m.	41	171	3	-	+	-	-
28	T. H.	37	m.	41	164	2	+	+	-	-
29	B. J.	40	m.	70	169	2	-	+	-	Gicht
30	H. F.	33	m.	74	179	3	-	+	+	-
31	S. J.	30	m.	80	174	7	-	+	-	Hyperlipidämie
32	G. F.	42	m.	57	173	2	-	+	+	Hyperlipidämie
33	L. K.	29	m.	54	178	3	-	-	+	-
34	Qu. E.	32	m.	73	182	3	+	-	+	-

+ nachweisbar

- nicht nachweisbar

Tab. 1 A

Kasuistik von 99 Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Patient Nr. Name	Alter (Jahre)	Geschlecht	Körper- gewicht (kg)	Körper- größe (cm)	Krankheits- dauer (Jahre)	Familiäre Diabetes- Belastung	Ätiologische Faktoren		
							Alkohol (80 g/Tg)	Gallenwegs- erkrankungen	sonstige
35 M.E.	45	m.	56	172	3	-	+	-	-
36 K.E.	31	m.	67	171	2	-	-	+	-
37 H.F.	40	m.	67	173	2	-	+	-	-
38 S.R.	31	m.	56	173	8	-	+	+	-
39 T.F.	33	m.	68	178	11	-	+	+	-
40 M.H.	28	m.	58	168	2	-	+	+	B-II-Resektion
41 S.H.-D.	40	m.	60	171	6	+	+	-	-
42 W.J.	36	m.	55	172	4	-	+	-	-
43 R.K.	33	m.	75	169	5	-	+	+	-
44 K.G.	42	m.	58	165	2	-	+	+	-
45 S.R.	32	m.	81	174	9	-	+	+	-
46 W.W.	35	m.	61	172	5	-	+	+	-
47 B.J.	54	m.	59	164	5	-	-	-	-
48 B.E.	37	m.	75	168	3	-	+	-	-
49 W.H.	36	m.	87	172	6	-	+	-	Ulcus duodeni
50 F.O.	30	m.	82	178	1	-	-	-	-
51 D.R.	21	m.	65	172	2	-	-	-	-

+ nachweisbar

- nicht nachweisbar

Tab. 1 A

Kasuistik von 99 Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Patient Nr.	Name	Alter (Jahre)	Geschlecht	Körper- gewicht (kg)	Körper- größe (cm)	Krankheits- dauer (Jahre)	Familiäre Diabetes- Belastung	Ätiologische Faktoren Alkohol (80 g/Tg)	Gallenwegs- erkrankungen	sonstige
52	H. F.	38	m.	73	170	4	-	+	-	Hyperlipidämie
53	E. P.	56	m.	40	171	1	-	-	+	-
54	N. K.-H.	32	m.	47	172	4	-	-	+	-
55	E. R.	40	m.	63	177	1	-	+	+	Gicht
56	L. E.	45	m.	55	167	1	-	+	+	-
57	S. G.	46	m.	63	172	1	-	+	+	-
58	H. F.	40	m.	53	168	2	-	-	-	-
59	H. R.	28	m.	69	179	4	-	+	-	-
60	K. H.	38	m.	70	172	12	-	-	+	-
61	W. A.	44	m.	54	165	2	-	-	+	-
62	R. P.	32	m.	60	175	5	+	+	+	-
63	H. R.	60	m.	67	175	6	-	-	-	-
64	R. H.	42	m.	61	168	1	+	-	+	-
65	G. M.	30	m.	42	160	1	-	+	-	-
66	L. A.	42	m.	49	167	3	-	-	-	-
67	F. E.	29	m.	68	170	1	-	+	-	-
68	B. B.	32	w.	46	171	2	-	-	+	-

+ nachweisbar

- nicht nachweisbar

Tab. 1 A

Kasuistik von 99 Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Patient Nr.	Name	Alter (Jahre)	Geschlecht	Körper- gewicht (kg)	Körper- größe (cm)	Krankheits- dauer (Jahre)	Familiäre Diabetes- Belastung	Ätiologische Faktoren Alkohol (80 g/Tg)	Gallenwegs- erkrankungen	sonstige
69	M. L.	70	m.	84	165	2	-	-	-	-
70	K. G.	70	m.	57	154	1	-	-	-	Hyperlipidämie
71	G. H.	34	m.	69	174	2	-	-	+	-
72	M. K.	50	m.	76	165	1	-	-	-	-
73	B. M.	32	m.	78	173	3	-	+	-	-
74	H. P.	39	m.	74	166	1	-	+	-	-
75	F. G.	37	m.	55	170	1	+	+	-	Hyperlipidämie
76	F. H.	27	m.	72	175	2	-	-	+	-
77	G. R.	40	m.	54	169	2	-	+	-	-
78	K. H.	30	m.	63	179	1	-	+	-	-
79	W. A.	36	m.	62	172	1	-	+	-	Hyperlipidämie
80	H. P.	37	m.	54	170	13	+	+	+	-
81	S. R.	35	m.	62	166	2	-	+	-	B-I-Resektion
82	W. H.	40	m.	59	175	2	-	+	-	-
83	E. E.	54	m.	73	169	7	-	+	-	-
84	R. H.	31	m.	57	171	2	-	+	-	-
85	H. W.	34	m.	43	172	3	-	-	+	-

+ nachweisbar

- nicht nachweisbar

Tab. 1 A

Kasuistik von 99 Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Patient N ^o . Name	Alter (Jahre)	Geschlecht	Körper- gewicht (kg)	Körper- größe (cm)	Krankheits- dauer (Jahre)	Familiäre Diabetes- Belastung	Ätiologische Faktoren		sonstige
							Alkohol (80 g/Tg)	Gallenwegs- erkrankungen	
86 H.R.	25	m.	47	172	4	-	+	-	-
87 W.A.	39	m.	79	172	5	-	+	+	-
88 Z.J.	43	m.	72	172	1	-	+	-	-
89 U.R.	24	m.	63	180	2	-	+	-	Ulcus ventriculi
90 O.A.	31	m.	69	176	4	-	+	-	-
91 M.E.	32	m.	73	182	3	+	+	-	-
92 M.E.	40	m.	41	158	3	-	+	-	-
93 M.G.	41	m.	48	162	13	-	+	-	-
94 N.K.	32	m.	47	172	4	-	-	+	Hyperlipidämie
95 E.P.	38	m.	73	170	1	-	-	+	-
96 M.H.	34	m.	55	170	3	-	+	-	-
97 T.H.	33	m.	68	178	11	-	+	+	-
98 D.R.	21	m.	65	172	2	-	-	-	-
99 K.R.	38	m.	72	172	3	-	-	+	-

+ nachweisbar

- nicht nachweisbar

Tab. 2 A

Kasuistik von 99 Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Pat. Nr.	Funktionsstörungen			Pathologische Röntgenbefunde			Pathologischer Ultraschall- befund	Operative Bestätigung
	exokrine	endokrine						
	Pankreozymin- Sekretin-Test	Stuhl- gewicht	Stuhl- fett	Diabetes mellitus latent ^x	Diabetes mellitus ^{xx} manifest	Hypotone Duodeno- graphie	Pankreas- verkal- kungen	Pankreato- graphie
1	0	0	0	+	-	+	-	+
2	0	0	0	-	+	+	-	+
3	-	0	0	-	-	-	-	+
4	0	-	0	-	+	+	+	+
5	0	0	0	+	-	-	-	+
6	0	+	+	+	-	+	-	+
7	0	0	0	-	-	+	-	+
8	0	0	0	+	-	+	+	+
9	+	-	-	-	-	-	-	+
10	0	0	0	-	-	+	-	+
11	0	-	-	+	-	+	-	0
12	0	-	-	-	-	+	+	+
13	-	-	-	-	-	+	-	0

+ nachweisbar/pathologisch

- nicht nachweisbar/normal

0 nicht durchgeführt

^x pathologische orale Glukosebelastung^{xx} nicht insulinbedürftig

Tab. 2 A

Kasuistik von 99 Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Pat. Nr.	Funktionsstörungen			Pathologische Röntgenbefunde			Pathologischer Ultraschallbefund	Operative Bestätigung
	exokrine	Stuhl- gewicht	Stuhl- fett	Diabetes mellitus latent ^x	endokrine	Hypotone Duodeno- graphie	Pankreas- verkal- kungen	Pankreato- graphie
14	+	+	+	-	+	+	-	+
15	+	-	-	-	-	+	+	+
16	+	-	-	+	-	+	+	+
17	+	-	-	+	-	-	-	+
18	+	-	-	-	-	+	-	+
19	+	-	-	-	-	+	+	+
20	+	0	0	-	-	+	+	0
21	0	+	+	-	-	+	-	+
22	0	0	0	+	-	+	-	+
23	+	-	-	-	-	+	+	+
24	0	0	0	+	-	-	+	0
25	-	0	0	-	-	+	-	+
26	0	0	0	-	-	0	-	+

+ nachweisbar/pathologisch
 - nicht nachweisbar/normal
 0 nicht durchgeführt

x pathologische orale Glukosebelastung
 xx nicht insulinbedürftig

Tab. 2 A

Kasuistik von 99 Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Pat. Nr.	Funktionstörungen			endokrine			Pathologische Röntgenbefunde			Pathologischer Ultraschall- befund	Operative Bestätigung
	Pankreozymin- Sekretin-Test	Stuhl- gewicht	Stuhl- fett	Diabetes mellitus latent ^x	Diabetes mellitus manifest ^{xx}	Hypotone Duodeno- graphie	Pankreas- verkal- kungen	Pankreas- graphie	Pankreato- graphie		
27	+	-	-	-	-	0	+	+	0	+	0
28	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	0
29	-	0	0	-	-	+	+	+	+	0	+
30	0	0	0	-	-	+	-	+	+	+	+
31	-	+	+	+	-	-	-	+	+	0	0
32	0	0	0	-	-	0	-	-	0	0	+
33	0	-	-	-	-	0	-	-	0	+	+
34	+	+	+	-	+	0	-	+	+	0	+
35	-	-	-	-	-	+	-	-	0	+	+
36	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+
37	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	0
38	+	0	0	-	-	+	-	+	+	+	0
39	0	-	-	-	-	+	+	+	+	+	0

+ nachweisbar/pathologisch

- nicht nachweisbar/normal

0 nicht durchgeführt

^x pathologische orale Glukosebelastung^{xx} nicht insulinbedürftig

Tab. 2 A

Kasuistik von 99 Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Funktionsstörungen				Pathologische Röntgenbefunde				Pathologischer Ultraschall- befund	Operative Bestätigung
exokrine		endokrine		Pankreas- verkal- kungen		Pankreato- graphie			
Pat. Nr.	Pankreozyim- Sekretin-Test	Stuhl- gewicht	Stuhl- fett	Diabetes mellitus latent ^x manifest ^{xx}	Hypotone Duodeno- graphie	Pankreas- verkal- kungen	Pankreato- graphie		
40	-	-	-	-	+	-	-	+	0
41	0	-	-	+	0	+	+	+	0
42	-	-	-	-	-	+	+	+	+
43	-	-	-	-	-	+	+	+	0
44	0	0	0	-	0	-	-	+	+
45	0	0	0	+	0	-	0	0	0
46	0	+	+	-	-	-	0	0	0
47	+	-	-	-	-	+	+	+	+
48	+	-	-	-	+	-	0	-	0
49	+	+	+	-	+	-	0	+	0
50	+	0	0	-	0	-	-	+	+
51	+	0	0	-	0	-	+	+	0
52	-	0	0	-	0	-	0	+	0

+ nachweisbar/pathologisch

- nicht nachweisbar /normal

0 nicht durchgeführt

x pathologische orale Glukosebelastung

xx nicht insulinbedürftig

Tab. 2 A

Kasuistik von 39 Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Pat. Nr.	Funktionsstörungen			Pathologische Röntgenbefunde			Pathologischer Ultraschall- befund	Operative Bestätigung
	exokrine		endokrine	Hypotone Duodeno- graphie		Pankreas- verkal- kungen	Pankreato- graphie	
	Pankreozymin- Sekretin-Test	Stuhl- gewicht fett	Diabetes mellitus latent ^x manifest ^{xx}					
53	0	0	-	0	-	-	+	0
54	+	-	+	+	+	+	-	0
55	0	0	-	+	-	-	+	0
56	0	0	+	0	+	+	0	0
57	0	0	-	0	-	-	+	0
58	0	0	-	0	-	-	+	0
59	+	0	+	0	-	-	0	0
60	+	-	-	-	+	+	+	0
61	0	0	-	0	+	+	0	0
62	0	-	+	0	+	+	0	0
63	0	0	-	0	-	-	+	+
64	0	+	-	-	-	-	-	0
65	0	0	-	+	-	-	+	0

+ nachweisbar/pathologisch

- nicht nachweisbar/normal

0 nicht durchgeführt

x

pathologische orale Glukosebelastung

xx

nicht insulinbedürftig

Tab. 2 A

Kasustik von 99 Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Funktionsstörungen				Pathologische Röntgenbefunde				Pathologischer Ultraschall- befund	Operative Bestätigung
exokrine		endokrine							
Pat. N r.	Pankreozymin- Sekretin-Test	Stuhl- gewicht	Stuhl- fett	Diabetes mellitus latent ^x	manifest ^{xx}	Hypotone Duodeno- graphie	Pankreas- verkal- kungen	Pankreato- graphie	
66	0	0	0	-	+	+	+	+	+
67	0	0	0	-	-	0	-	+	0
68	0	0	0	-	-	0	+	+	0
69	0	0	0	-	-	+	-	+	0
70	0	0	0	-	-	0	-	-	0
71	+	0	0	-	-	0	+	+	+
72	+	-	-	-	-	+	+	0	+
73	0	+	+	-	xx	+	+	0	0
74	0	-	-	-	-	-	-	0	0
75	+	0	0	-	+	-	-	0	0
76	-	-	-	-	-	-	-	-	+
77	0	0	0	-	-	0	-	+	0
78	0	0	0	-	-	0	-	+	+

+ nachweisbar/pathologisch
 - nicht nachweisbar/normal
 0 nicht durchgeführt

x pathologische orale Glukosebelastung
 xx nicht insulinbedürftig

Tab. 2 A

Kasuistik von 99 Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Pat. Nr.	Funktionsstörungen			Pathologische Röntgenbefunde			Pathologischer Ultraschall- befund	Operative Bestätigung
	exokrine	endokrine						
	Pankreozymin- Sekretin-Test	Suhl- gewicht	Suhl- fett	Diabetes mellitus latent ^x manifest ^{xx}	Hypotone Duodeno- graphie	Pankreas- verkal- kungen	Pankreato- graphie	
79	0	0	0	-	+	-	+	0
80	0	0	0	-	+	+	+	0
81	0	0	0	-	+	-	+	0
82	0	0	0	-	+	-	+	0
83	+	-	-	-	+	-	-	0
84	0	0	0	-	0	+	+	0
85	+	0	0	-	+	+	+	0
86	0	-	-	-	0	+	0	-
87	0	0	0	-	+	-	+	-
88	0	0	0	-	+	+	0	-
89	0	0	0	-	+	-	+	-
90	0	0	0	-	0	+	+	-
91	+	+	+	-	+	-	0	+

+ nachweisbar/pathologisch

- nicht nachweisbar /normal

0 nicht durchgeführt

x pathologische orale Glukosebelastung

xx nicht insulinbedürftig

Tab. 2 A

Kasuistik von 99 Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Pat. Nr.	Funktionsstörungen			Pathologische Röntgenbefunde				Pathologischer Ultraschall- befund	Operative Bestätigung
	exokrine	Stuhl- gewicht	Stuhl- fett	Diabetes mellitus latent ^x manifest ^{xx}	endokrine	Hypotone Duodeno- graphie	Pankreas- verkal- kungen	Pankreato- graphie	
92	+	-	-	-	+	0	+	0	-
93	+	-	-	-	-	+	-	-	+
94	+	-	-	-	+	+	+	+	+
95	0	0	0	-	-	0	0	+	-
96	-	0	0	-	-	0	-	+	-
97	0	-	-	-	-	+	+	+	-
98	+	0	0	-	-	0	-	+	-
99	0	-	-	+	-	+	-	+	-

+ nachweisbar/pathologisch
- nicht nachweisbar/normal
0 nicht durchgeführt

x pathologische orale Glukosebelastung
xx nicht insulinbedürftig

Tab. 3 A

Insulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E}/\text{ml}$) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=33) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (n=20) nach intravenöser Glukosebelastung (0, 5 g/kg).

		IMI ($\mu\text{E}/\text{ml}$)							
		0 min	4 min	14 min	24 min	34 min	44 min	54 min	64 min
Kontrollen (n=20)	M	5,0	76,0	47,5	36,0	26,0	23,5	18,5	15,5
	M ₀	8,0	87,0	68,0	45,0	30,0	28,0	24,0	23,0
	M _U	2,0	50,0	37,0	30,0	21,0	19,0	14,0	6,0
Patienten (n=33)	M	3,0	27,0	21,0	14,0	16,0	19,0	17,0	13,0
	M ₀	8,0	33,0	31,0	24,0	23,0	23,0	19,0	14,0
	M _U	1,0	17,0	15,0	11,0	11,0	14,0	12,0	10,0
		p>0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,001	0,02<	p>0,05	p>0,05	p>0,05
						p<0,01			

M = Median

M₀ + M_U = oberer und unterer Grenzwert
des 95 %-Konfidenzbereiches

Tab. 4 A

Glukosekonzentrationen (mg%) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=33) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (n=20) nach intravenöser Glukosebelastung (0,5 g/kg/).

		Glukose (mg%)							
		0 min	4 min	14 min	24 min	34 min	44 min	54 min	64 min
Kontrollen (n=20)	$\bar{x}$	86,5	363,0	292,8	232,8	195,5	161,5	141,2	121,1
	s	12,1	38,4	40,2	39,6	47,6	44,7	38,6	31,7
	$\bar{s}$	5,7	18,0	18,0	18,5	22,3	20,9	18,1	14,8
Patienten (n=33)	M	90,0	380,0	310,0	268,0	246,0	213,0	187,0	171,0
	M_o	94,0	418,0	326,0	299,0	258,0	239,0	234,0	215,0
	M_u	85,0	343,0	283,0	239,0	223,0	199,0	169,0	152,0
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	0,05 >	0,01 >	0,01 >	$p < 0,001$
						$p > 0,01$	$p > 0,001$	$p > 0,001$	

$\bar{x}$ = Mittelwert

M = Median

s = einfache Standardabweichung

$M_o + M_u$ = oberer und unterer Grenzwert des

$\bar{s}$ = 95 %-Vertrauensgrenze des Mittelwertes

95 %-Konfidenzbereiches

Tab. 5 A

Glukoseassimilationskoeffizienten (k_G) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=33) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (n=20).

	normal 1, 2-2, 2	fraglich pathologisch 1, 0-1, 2	pathologisch < 1, 0
--	---------------------	------------------------------------	------------------------

Kontrollen (n=20)	20	-	-
----------------------	----	---	---

Patienten (n=33)	12	6	15
---------------------	----	---	----

Tab. 6 A

Insulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=22) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (n=17) nach intravenöser Applikation von 1 g Tolbutamid.

		IMI ($\mu\text{E/ml}$)										
		0 min	1 min	2 min	3 min	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
Kontrollen (n=17)	M	1,0	38,0	63,0	65,0	46,0	33,0	24,0	9,0	7,0	5,0	1,0
	M _O	4,0	64,0	82,0	87,0	86,0	45,0	32,0	16,0	11,0	8,0	8,0
	M _U	1,0	22,0	47,0	65,0	31,0	16,0	5,0	1,0	0,0	0,0	0,0
Patienten (n=22)	M	0,0	1,5	8,5	11,0	14,5	6,5	7,0	3,0	1,0	1,0	1,0
	M _O	2,0	10,0	27,0	26,0	26,0	20,0	10,0	7,0	5,0	4,0	1,0
	M _U	0,0	0,0	4,0	5,0	6,0	1,0	1,0	0,0	0,01	0,0	0,0
		0,025>	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	0,005>	0,10>	0,05>	0,10>	0,20>
		p>0,02						p>0,001	p>0,05	p>0,025	p>0,05	p>0,10

M = Median

M_O+M_U = oberer und unterer Grenzwert des
95 %-Konfidenzbereiches

Tab. 7 A

Glukosekonzentrationen (mg%) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=22) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (n=17) nach intravenöser Applikation von 1 g Tolbutamid.

		Glukose (mg%)										
		0 min	1 min	2 min	3 min	5 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
Kontrolle (n=17)	$\bar{x}$	92,5	93,3	94,1	93,9	91,4	81,9	56,6	52,1	54,7	64,1	71,0
	s	12,6	11,2	11,9	14,0	16,4	17,9	20,4	17,8	13,4	7,8	9,7
	$\bar{s}$	6,5	5,8	6,1	7,2	8,5	9,2	10,5	9,2	6,9	4,0	5,0
Patienten (n=22)	M	109,0	107,0	110,0	108,5	106,5	103,5	88,5	80,5	80,0	68,5	76,5
	M_o	161,0	144,0	157,0	163,0	154,0	163,0	149,0	150,0	140,0	132,0	140,0
	M_u	92,0	88,0	89,0	93,0	90,0	87,0	79,0	72,0	61,0	57,0	64,0
		$p > 0,05$	$0,05 >$	$0,05 >$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$0,05 >$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$0,05 >$	$0,05 >$	$0,05 >$
		$p > 0,01$	$p > 0,01$	$p > 0,01$			$p > 0,01$			$p > 0,01$	$p > 0,01$	$p > 0,01$

 $\bar{x}$ = Mittelwert

M = Median

s = einfache Standardabweichung

 $M_o + M_u$ = oberer und unterer Grenzwert des

95 %-Konfidenzbereiches

 $\bar{s}$ = 95 %-Vertrauensgrenze des Mittelwertes

Tab. 8 A

Prozentualer Abfall der Glukosekonzentrationen nach intravenöser Applikation von 1 g Tolbutamid bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=22) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (n=17).

	20-Minuten-Wert		30-Minuten-Wert	
	normal < 80 %	pathologisch > 80 %	normal < 77 %	pathologisch > 77 %
Kontrollen (n=17)	17	-	17	-
Patienten (n=22)	5	17	6	16

Tab. 9 A

Insulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E}/\text{ml}$) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n=40$) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen ($n=20$) nach oraler Belastung mit 100 g Glukose.

		IMI ($\mu\text{E}/\text{ml}$)			
		0 min	60 min	120 min	180 min
Kontrollen ($n=20$)	M	7,0	83,0	47,0	11,0
	M_o	12,0	105,0	58,0	23,0
	M_u	6,0	52,0	32,0	9,0
Patienten ($n=40$)	M	1,0	38,0	29,0	12,5
	M_o	5,0	45,0	42,0	18,0
	M_u	0,0	28,0	21,0	9,0
		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$0,05 > p > 0,025$	$p > 0,05$

M = Median

$M_o + M_u$ = oberer und unterer Grenzwert des
95 %-Konfidenzbereiches

Tab. 10 A

Glukosekonzentrationen (mg%) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=40) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (n=20) nach oraler Belastung mit 100 g Glukose.

		Glukose (mg%)			
		0 min	60 min	120 min	180 min
Kontrollen (n=20)	$\bar{x}$	76,9	120,4	92,4	70,7
	s	9,5	26,2	18,5	15,1
	$\bar{s}$	4,4	12,3	8,7	8,7
Patienten (n=40)	M	89,0	202,5	163,0	89,0
	M_o	95,0	232,0	187,0	106,0
	M_u	74,0	169,0	145,0	79,0
		$p > 0,05$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$0,01 > p > 0,001$

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = einfache Standardabweichung

$\bar{s}$ = 95 %-Vertrauensgrenze des Mittelwertes

M = Median

$M_o + M_u$ = oberer und unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

Tab. 11 A

Glukosetoleranz (2 - Stunden - Werte nach oraler Belastung mit 100 g Glukose) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=40) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (n=20).

	normal < 120 mg%	fraglich pathologisch 121 - 140 mg%	pathologisch > 140 mg%
Kontrollen (n=20)	16	4	-
Patienten (n=40)	8	5	27

Tab. 12 A

Insulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E}/\text{ml}$) bei Stoffwechselgesunden ($n=8$) während intrastraler und intravenöser Langzeitinfusion mit 0,75 g/kg/Std. Glukose.

		Serum-IMI ($\mu\text{E}/\text{ml}$)								
		0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	240 min	360 min
intrastral	M	10,0	19,0	58,0	94,0	128,5	181,5	258,5	252,5	228,5
	M _O	23,0	129,0	164,0	191,0	231,0	406,0	377,0	374,0	444,0
	M _u	1,0	8,0	18,0	51,0	75,0	104,0	117,0	57,0	56,0
intravenös	M	8,0	34,0	45,5	68,5	105,0	153,0	205,0	184,5	194,0
	M _O	17,0	143,0	161,0	233,0	339,0	452,0	419,0	588,0	425,0
	M _u	0,0	15,0	68,0	36,0	59,0	101,0	102,0	49,0	35,0
		0,3 >	0,1 >	0,6 >	0,2 >	0,2 >	0,2 >	0,4 >	0,3 >	0,4 >
		p>0,2	p>0,05	p>0,5	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,3	p>0,2	p>0,3

M = Median

M + M_u = oberer und unterer Grenzwert des
95 %-Konfidenzbereiches

Tab. 13 A

Insulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E}/\text{ml}$) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=10) während intragastraler und intravenöser Langzeitinfusionen mit 0,75 g/kg/Std. Glukose.

		Serum-IMI ($\mu\text{E}/\text{ml}$)									
		0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	240 min	360 min	
intragastral	M	0,0	0,0	1,0	4,5	5,0	16,5	19,5	34,0	28,0	
	M_o	0,0	4,0	9,0	14,0	24,0	32,0	45,0	59,0	46,0	
	M_u	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	7,0	2,0	20,0	21,0	
intravenös	M	0,0	0,0	1,0	1,5	6,5	18,5	23,5	29,0	34,5	
	M_o	0,0	15,0	25,0	23,0	36,0	35,0	47,0	43,0	56,0	
	M_u	0,0	0,0	0,0	1,0	1,0	2,0	15,0	19,0	13,0	
		$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	

M = Median

$M_o + M_u$ = oberer und unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

Tab. 14 A

Statistischer Vergleich der Insulin (IMI)-Konzentrationen zwischen Stoffwechselgesunden (n=8) und Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=10) nach intrastralen und intravenösen Langzeitinfusionen mit 0,75 g/kg/Stk. Glukose.

		Serum-IMI (μ E/ml)									
		0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	240 min	360 min	
<u>intrastralen</u>											
Gesunde	M	10,0	19,0	58,0	94,0	128,5	181,5	258,5	252,5	228,5	
(n=8)						-					
Patienten	M	0,0	0,0	1,0	4,5	5,0	16,5	19,5	34,0	28,0	
(n=10)											
		p<0,002	p<0,002	p<0,002	p<0,002	p<0,002	p<0,002	p<0,002	p<0,002	p<0,002	
<u>intravenös</u>											
Gesunde	M	8,0	34,0	45,5	68,5	105,0	153,0	205,0	184,5	194,0	
(n=8)											
Patienten	M	0,0	0,0	0,0	1,0	1,0	2,0	15,0	19,0	13,0	
(n=10)											
		p<0,002	p<0,002	p<0,002	p<0,002	p<0,002	p<0,002	p<0,002	p<0,002	p<0,002	

M = Median

Tab. 15 A

Glukosekonzentrationen (mg%) bei Stoffwechselgesunden (n=8) während intrastraler und intravenöser Langzeitinfusionen mit 0,75 g/kg/Std. Glukose.

		Serum-Glukose (mg%)									
		0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	240 min	360 min	
intrastraler	$\bar{x}$	100,3	105,5	127,4	170,9	181,4	174,0	165,8	136,9	136,9	
	s	9,3	14,4	31,8	40,4	28,1	25,7	15,3	22,7	21,5	
	$\bar{s}$	7,6	12,1	26,2	33,8	23,5	21,5	12,8	19,0	18,0	
intravenös	$\bar{x}$	102,8	196,9	238,1	282,6	309,3	345,4	317,8	241,5	229,8	
	s	11,8	24,3	41,2	68,6	70,5	73,3	68,9	53,9	33,4	
	$\bar{s}$	9,8	20,3	34,4	57,4	58,9	61,3	57,6	44,6	28,0	
		0,7>	p<0,001	p<0,001	0,005>	0,005>	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	
		p>0,6			p>0,001	p>0,001					

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = einfache Standardabweichung

$\bar{s}$ = 95 %-Vertrauensgrenze des Mittelwertes

Tab. 16 A

Glukosekonzentrationen (mg%) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=10) während intrastraler und intravenöser Langzeitinfusionen mit 0,75 g/kg/Std. Glukose.

		Serum-Glukose (mg%)									
		0min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	240 min	360 min	
intrastral	$\bar{x}$	93,5	100,2	117,8	147,7	183,6	214,6	232,7	191,5	221,1	
	s	9,9	14,9	19,3	31,1	40,9	53,3	61,5	68,8	101,5	
	$\bar{s}$	7,1	10,6	13,8	22,2	29,3	38,1	44,0	49,2	72,6	
intravenös	$\bar{x}$	88,6	176,4	242,3	271,6	301,6	348,7	319,4	328,2	370,5	
	s	7,6	37,5	82,4	68,0	59,1	95,6	112,9	108,7	141,2	
	$\bar{s}$	5,4	26,8	59,0	48,7	42,3	68,4	80,8	77,8	101,0	
		0,3 >	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	0,005 >	0,05 >	0,005 >	0,02 >	
		p>0,2					p>0,001	p>0,025	p>0,001	p>0,01	

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = einfache Standardabweichung

$\bar{s}$ = 95 %-Vertrauensgrenze des Mittelwertes

Tab. 17 A

Statistischer Vergleich der Glukosekonzentrationen (mg%) zwischen Stoffwechselgesunden (n=8) und Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=10) nach intrastralen und intravenösen Langzeitinfusionen mit 0,75 g/kg/Std. Glukose.

	Serum - Glukose (mg%)									
	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	240 min	360 min	
<u>intrastral</u>										
Gesunde (n=8)	$\bar{x}$ 100,3	105,5	127,4	170,9	181,4	174,0	165,8	136,9	136,9	
Patienten (n=10)	$\bar{x}$ 93,5	100,2	117,8	147,7	183,6	214,6	232,7	191,5	221,1	
	0,2 > p>0,1	0,5 > p>0,4	0,5 > p>0,4	0,2 > p>0,1	0,9 > p>0,8	0,1 > p>0,05	0,01 > p>0,005	0,05 > p>0,025	0,05 > p>0,025	
<u>intravenös</u>										
Gesunde (n=8)	$\bar{x}$ 102,8	196,9	238,1	282,6	309,3	345,4	317,8	241,5	229,8	
Patienten (n=10)	$\bar{x}$ 88,6	176,4	242,3	271,6	301,6	348,7	319,4	328,2	370,5	
	0,01 > p>0,005	0,3 > p>0,2	0,9 > p>0,8	0,8 > p>0,7	0,9 > p>0,8	0,95 > p>0,9	0,975 > p>0,95	0,1 > p>0,05	0,01 > p>0,005	

$\bar{x}$ = Mittelwert

Tab. 13 A

Insulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E}/\text{ml}$) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n=61$) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen ($n=20$) nach kombinierter B-Zellen-Stimulation mit Glukose (100 g oral), Tolbutamid (0, 5 g i. v.) und Glukagon (1 mg i. v.).

		I M I ($\mu\text{E}/\text{ml}$)						
		0 min	30 min	31 min	35 min	40 min	50 min	60 min
Kontrollen ($n=20$)	M	12, 0	140, 5	573, 5	727, 0	593, 5	450, 0	315, 0
	M_o	20, 0	164, 0	700, 0	850, 0	650, 0	500, 0	402, 0
	M_u	10, 0	110, 0	351, 0	620, 0	515, 0	400, 0	197, 0
Patienten ($n=61$)	M	1, 0	24, 0	60, 0	- 93, 0	87, 0	80, 0	88, 0
	M_o	5, 0	32, 0	85, 0	136, 0	110, 0	114, 0	106, 0
	M_u	0, 0	20, 0	42, 0	80, 0	68, 0	70, 0	65, 0
		$p<0, 001$	$p<0, 001$	$p<0, 001$	$p<0, 001$	$p<0, 001$	$p<0, 001$	$p<0, 001$

M = Median

$M_o + M_u$ = oberer und unterer Grenzwert des
95 % Konfidenzbereiches

Tab. 19 A

Glukosekonzentrationen (mg%) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=61) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (n=20) nach kombinierter B-Zellen-Stimulation mit Glukose (100 g oral), Tolbutamid (0,5 g i. v.) und Glukagon (1 mg i. v.).

		Serum - Glukose (mg%)						
		0 min	30 min	31 min	35 min	40 min	50 min	60 min
Kontrollen (n=20)	$\bar{x}$	86,2	146,4	147,7	153,0	146,5	138,7	119,4
	s	9,8	26,2	22,3	28,6	36,3	35,4	33,2
	$\bar{s}$	4,6	12,3	10,4	13,4	17,0	16,6	15,6
Patienten (n=61)	M	97,0	196,0	211,0	211,0	208,0	238,0	229,0
	M_o	102,0	206,0	219,0	224,0	229,0	261,0	253,0
	M_u	88,0	174,0	194,0	202,0	243,0	213,0	201,0
		0,05> p>0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

$\bar{x}$ = Mittelwert

M = Median

s = einfache Standardabweichung

$M_o + M_u$ = oberer und unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

$\bar{s}$ = 95 %-Vertrauensgrenze des Mittelwertes

Tab. 20 A

Insulinogener Index nach Seltzer ($\frac{\Delta \text{IMI}}{\Delta \text{Glukose}}$) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=74) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (n=20) bei kombinierter B-Zellenstimulation mit Glukose (100 g oral), Tolbutamid (0,5 g i.v.) und Glukagon (1 mg i.v.).

		Insulinogener Index ($\frac{\Delta \text{IMI}}{\Delta \text{Glukose}}$)				
		30 min	31 min	35 min	40 min	60 min
Kontrollen (n=20)	M	1,76	9,42	10,03	8,77	6,81
	M _O	2,11	14,30	14,80	18,18	7,77
	M _U	1,69	6,10	8,20	5,86	4,77
Patienten (n=74)	M	0,27	0,52	0,94	0,69	0,63
	M _O	0,37	0,73	1,28	0,80	0,80
	M _U	0,20	0,41	0,67	0,61	0,50
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

M = Median

M_O+M_U = oberer und unterer Grenzwert des
95 %-Konfidenzbereiches

Tab. 21 A

Perley-Index ($\frac{\text{IMI}}{\text{Glukose}}$) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (n=74) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (n=20) bei kombinierter B-Zellenstimulation mit Glukose (100 g oral), Tolbutamid (0,5 g i. v.) und Glukagon (1 mg i. v.).

		Perley-Index ($\frac{\text{IMI}}{\text{Glukose}}$)				
		30 min	31 min	35 min	40 min	50 min
Kontrollen (n=20)	M	0,93	3,89	4,75	4,08	3,07
	M _o	1,09	5,90	5,19	5,18	3,66
	M _u	0,81	2,41	3,67	3,87	2,60
Patienten (n=74)	M	0,16	0,34	0,49	0,44	0,40
	M _o	0,18	0,42	0,62	0,55	0,48
	M _u	0,12	0,23	0,41	0,33	0,32
		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

M = Median =

M_o + M_u = oberer und unterer Grenzwert des
95 %-Konfidenzbereiches

Tab. 22 A

Maximale Serum-Insulindifferenz ($\mu\text{E}/\text{ml}$) von Patienten mit chronischer Pankreatitis ($n=74$) und stoffwechselgesunden Kontrollpersonen ($n=20$) bei kombinierter B-Zellenstimulation mit Glukose (100 g oral), Tolbutamid (0,5 g i. v.) und Glukagon (1 mg i. v.)

		Δ IMI _{max.} ($\mu\text{E}/\text{ml}$)
Kontrollen ($n=20$)	$\bar{x}$	761,25
	s	151,13
	$\bar{s}$	70,73
Patienten ($n=74$)	M	114,5
	M_o	148,0
	M_u	91,0
	p	0,001

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = einfache Standardabweichung

$\bar{s}$ = 95 %-Vertrauensgrenze des Mittelwertes

M = Median

$M_o + M_u$ = oberer und unterer Grenzwert des 95 %-Konfidenzbereiches

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990